



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 663 393 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94120924.9

(22) Anmeldetag: 30.12.94

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 207/12, C07D 207/14, C07D 211/40, C07D 211/56, C07D 223/12, C07D 223/08, C07D 401/12, C07D 405/12, C07D 417/12, A61K 31/40, A61K 31/445, A61K 31/55**

(30) Priorität: 12.01.94 CH 88/94

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.07.95 Patentblatt 95/29

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

(71) Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**
Postfach 3255
CH-4002 Basel (CH)

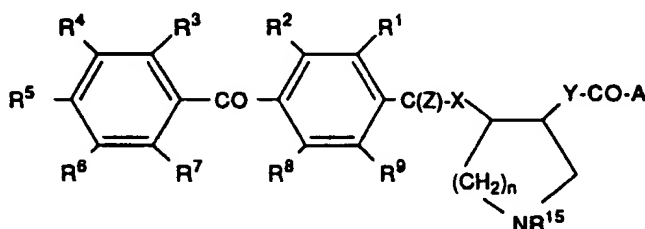
(72) Erfinder: **Barbler, Pierre**
41 Rue de Lattre de Tassigny
F-68170 Rixheim (FR)
Erfinder: **Huber, Isabelle**

19 Chemin des pâquerettes
CH-1213 Petit-Lancy, Geneva (CH)
Erfinder: **Schnelder, Fernand**
28 Malignanostrasse
CH-4051 Basle (CH)
Erfinder: **Stadlwieser, Josef**
56 Eulerstrasse
CH-4051 Basle (CH)
Erfinder: **Taylor, Sven**
6 Rue des Bosquets
F-68400 Riedisheim (FR)

(74) Vertreter: **Grossner, Lutz, Dr. et al**
Grenzacher Strasse 124
Postfach 3255
CH-4002 Basel (CH)

(54) **Neue 3-Amino/Hydroxy-4-[4-Benzoyl-Phenyl Carbonylamino/oxy]-Azepane und Homologe als Protein Kinase Hemmer.**

(57) Die Verbindungen der Formel I,

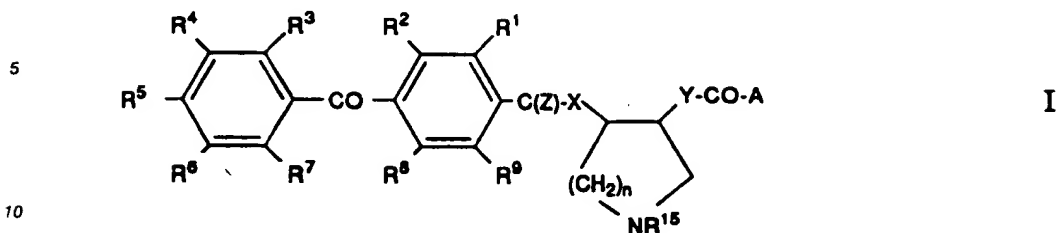


I

worin R¹-R⁹, R¹⁵, A, X, Y, Z und an die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sind wirksam als Protein kinase-Hemmer und können als Heilmittel, insbesondere zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, und von Alopezie verwendet werden.

EP 0 663 393 A1

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Azepane und deren Ringhomologe der allgemeinen Formel

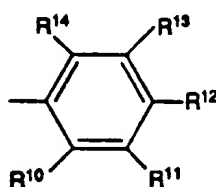


worin

A

einen Rest

15



25 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder 2- oder 3-Piperazinyl, oder durch eine oder mehrere nieder-Alkyl-, nieder-Alkoxy- und/oder Hydroxygruppen substituiertes 2-,3- oder 4-Pyridyl oder 2- oder 3-Piperazinyl;

X und Y

unabhängig voneinander Sauerstoff oder NH, jedoch nicht beide NH bedeuten;

Z

Sauerstoff oder, falls X Sauerstoff ist, Sauerstoff oder H,H bedeutet;

n

1, 2 oder 3 ist;

30

R¹

Wasserstoff oder Fluor;

R²

Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Fluor;

R³

Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Fluor, Trifluormethyl, nieder-Alkoxy-carbonyl, Tetrazolyl oder durch nieder-Alkyl, Benzyl, Cyanomethyl oder Carbamoyl-methyl substituiertes Tetrazolyl;

35

R⁴

Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Acetyl, Di-nieder-alkylamino, oder nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylsulfonyl, Phenyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl;

R⁵

Wasserstoff, nieder-Alkoxy, Fluor oder Trifluormethyl;

R⁶

Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Fluor, 2,4-Difluorphenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Nitrilo, Trifluormethyl, Cyclo-nieder-alkyl, 2- oder 4-Thiazolyl, 2-Thiazolidinyl, 2-Oxazolyl oder 2-Oxazolidinyl, 2- oder 4-Imidazolyl;

40

R⁷

Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Carboxy, Amino oder Fluor;

R⁶ und R⁷

gemeinsam einen Rest -N=CH-CH=N- oder -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-;

R⁸

Wasserstoff, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl oder Fluor;

45

R⁹

Wasserstoff oder Fluor;

R¹⁰

Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkyl;

R¹¹

Wasserstoff, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl, Fluor oder Brom;

R¹²

Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Carboxy, nieder-Alkoxy-carbonyl oder Amino;

R¹³

Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl, Acetyl oder Fluor;

50

R¹⁴

Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Fluor;

R¹⁵

Wasserstoff oder Amidino;

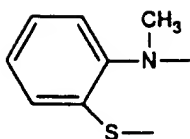
R³ und R⁴

gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH- oder Aethylendioxy;

R⁴ und R⁵

gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH-, Tetramethylen, Methylendioxy, Aethylen-dioxy oder einen Rest -N=CH-CH=CH- oder einen Rest (a)

55



(a)

5

in der die Bindung zum S durch R⁵ erfolgt; und
 R¹² und R¹³ gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH- oder -C(OH)=CH-CH=CH-, in der die Bindung zu dem die Hydroxygruppe tragenden C-Atom durch R¹² erfolgt; und
 10 bedeuten; und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

Der hier verwendete Ausdruck "nieder" bezeichnet Gruppen mit 1-6, vorzugsweise 1-4 C-Atomen. Alkyl- und Alkoxygruppen können geradkettig oder verzweigt sein, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.- und tert.-Butyl, Pentyl und Hexyl bzw. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sek. und tert.-Butoxy, Pentyloxy und Hexyloxy. Alkanoyl bezeichnet Säurereste aliphatischer, gesättigter und ungesättigter Carbonsäuren deren Kohlenstoffreste geradkettig oder verzweigt sein kann.

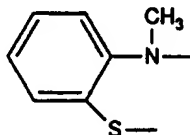
Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in denen R¹ und R³ Wasserstoff, R² und R⁸ Wasserstoff oder Fluor, und R⁷ Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Amino oder Fluor darstellen.

20 Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner solche, in denen X Sauerstoff und Y NH ist, sowie solche, in denen Z Sauerstoff ist.

Weiterhin sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen n = 3 ist.

In bezug auf die Reste R¹-R¹⁴ sind Verbindungen bevorzugt, in denen R¹, R², R⁸ und R⁹ Wasserstoff sind; oder R² und R⁸ Fluor und R¹ und R⁹ Wasserstoff sind; R⁷ Hydroxy ist; R³ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Fluor oder Cyanomethyltetrazolyl; R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Di(nieder-alkyl)-amino, nieder-Alkanoyl, Phenyl, Pyrrolidino oder Fluor; R⁵ Wasserstoff, nieder-Alkoxy, Fluor oder Trifluormethyl; R⁶ Wasserstoff; R⁴ und R⁵ gemeinsam Tetramethylen, Methylendioxy, Äthylendioxy oder einen Rest -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N- oder

30



(a);

35

und

R³ und R⁴ gemeinsam Äthylendioxy bedeuten; R¹⁰ Wasserstoff, Hydroxy oder nieder-Alkyl; R¹¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder Brom; R¹² Wasserstoff, Hydroxy oder nieder-Alkoxy; R¹³ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Fluor oder Acetyl; R¹⁴ Wasserstoff oder nieder-Alkyl; R¹² und R¹³ gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH- oder -C(OH)=CH-CH=CH-, in der die Bindung zu dem die Hydroxygruppe tragenden C-Atom durch R¹² erfolgt.

Bevorzugte Reste A sind Reste der Formel A' oder 4-Pyridyl. R¹⁵ ist vorzugsweise Wasserstoff.

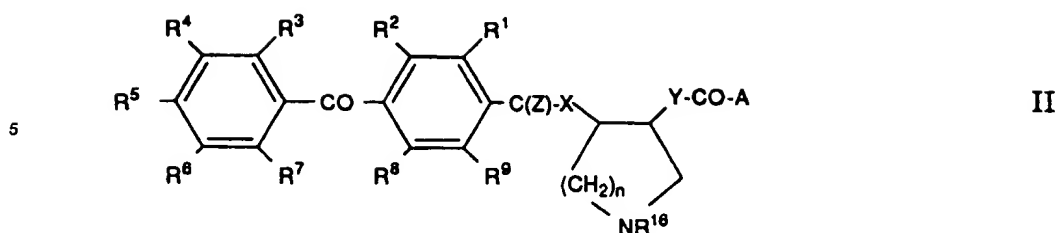
Von besonderem Interesse sind Verbindungen der Formel I, in denen A ein Rest A' und entweder
 45 R¹² Hydroxy und mindestens einer der Reste R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ nieder-Alkyl ist; oder

R¹² Hydroxy und R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ Wasserstoff sind, oder mindestens einer der Reste R¹⁰-R¹⁴ nieder-Alkoxy ist; oder einer der Reste R¹¹, R¹³ und R¹⁴ Fluor oder R¹¹ Brom ist; oder R¹² und R¹³ gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH- oder -C(OH)=CH-CH=CH-, bilden, wobei die Bindung zu dem die Hydroxygruppe tragenden C-Atom durch R¹² erfolgt.

50 Ein Beispiel einer Verbindung der oben zuerst erwähnten Gruppe mit R¹² = Hydroxy und R¹³ und R¹⁴ = nieder-Alkyl ist der 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoylamino)-azepan-4-yl) ester.

Die Substituenten an dem in der Formel I dargestellten heterocyclischen Ring können trans- oder cis-Konfiguration haben. Bevorzugt ist die trans-Konfiguration.

55 Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man aus einer Verbindung der Formel



10
 15 worin R¹⁶ eine Schutzgruppe ist und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung haben, wobei durch R³, R⁴, R⁶, R⁷, R¹² und R¹³ dargestellte Hydroxy- und Aminogruppen in geschützter Form vorliegen können, die Schutzgruppe R¹⁶ und gegebenenfalls als R³, R⁴, R⁶, R⁷, R¹² und R¹³ anwesende Hydroxy- und Aminoschutzgruppen abspaltet, gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I, in der R¹⁵ Wasserstoff darstellt, in eine Verbindung der Formel I, in der R¹⁵ Amidino darstellt, überführt, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch anwendbares Salz überführt.

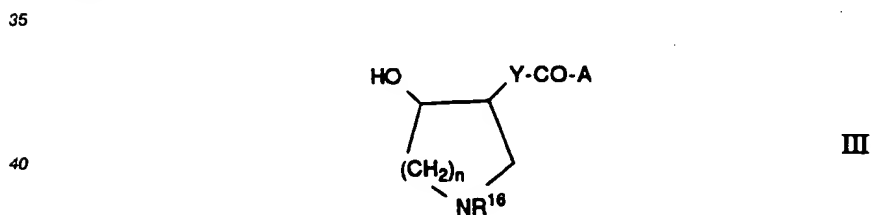
20 Beispiele von Schutzgruppen R¹⁶ und von in den Substituenten R⁷ und R¹² anwesenden Aminoschutzgruppen sind die zum Schutz von Aminogruppen bekannten Gruppen wie tert.-Butoxycarbonyl. Beispiele von Hydroxyschutzgruppen sind Methoxymethyl und Silylgruppen wie tert.-Butyl-dimethyl-silanyl.

25 Die Abspaltung dieser Schutzgruppen kann in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit Säuren, z.B. Mineralsäuren wie HCl in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem Aether wie Dimethoxyethan oder einem Alkohol wie Isopropanol oder Gemischen solcher Lösungsmittel. Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt zweckmässig bei herabgesetzten Temperaturen, vorzugsweise bei Temperaturen unterhalb Raumtemperatur, insbesondere bei etwa 0 °C.

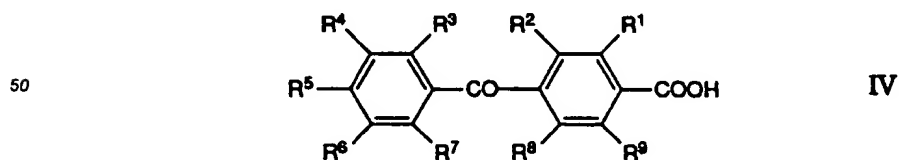
Die Einführung einer Amidinogruppe in eine Verbindung der Formel I, in der R¹⁵ Wasserstoff ist, kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Umsetzung mit Formamidinderivaten wie Formamidinsulfonsäure erfolgen.

30 Die Verbindungen der Formel I bilden Salze, in die sie in an sich bekannter Weise überführt werden können. Beispiele pharmazeutisch anwendbarer Salze von Verbindungen der Formel I sind Säureadditionssalze von Mineralsäuren, insbesondere Hydrochloride.

Verbindungen der Formel II, in denen Z und X Sauerstoff darstellen, können aus Verbindungen der Formel

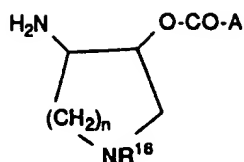


45 in der Y, A, R¹⁶ und n die oben angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung mit einer Säure der Formel



55 in der R¹-R⁹ die oben angegebene Bedeutung haben, oder einem reaktiven Derivat davon erhalten werden.

Verbindungen der Formel II, in denen X NH bedeutet, können aus Verbindungen der Formel

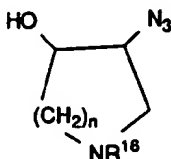


V

5

in der A, R¹⁶ und n die oben angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung mit einer Verbindung
10 der Formel III oder einem reaktiven Derivat davon erhalten werden.

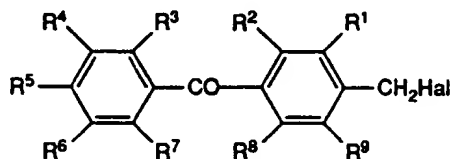
Verbindungen der Formel II, in denen Z H,H und Y NH bedeuten können aus Verbindungen der Formel



VI

15

20 in der R¹⁶ und n die oben angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



VII

25

30

in der Hal Halogen, insbesondere Brom bedeutet, und R¹-R⁹ die oben angegebene Bedeutung haben, und anschließende Umsetzung des erhaltenen Aethers mit einer Säure der Formel A-COOH erhalten werden.

Beispiele für die Herstellung der Verbindungen der Formel II sind nachstehend ausführlicher angegeben.
35 Anders substituierte Verbindungen der Formel II können in Analogie zu diesen Beispielen hergestellt werden.

A. Die in den Beispielen 1-64 eingesetzten Ausgangsstoffe wurden durch Veresterung eines Alkohols (siehe
Beispiele B) mit einer durch Sulfonylchlorid oder Carbodiimide aktivierten Säure (siehe Beispiele C) wie
40 folgt hergestellt:

Zu einem Gemisch von 445 mg (3R,4R)-3-[4-[dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)-silanyloxy]-benzoylamino]-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester 350 mg 3,5-Difluor-4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (Beispiel C 26) und 33 mg N,N-Dimethylaminopyridin in Dichloromethan wurden 207
45 mg 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid- hydrochlorid gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in eine pH 7 Pufferlösung gegossen und die organischen Bestandteile mit Äthylazetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (Eluens: Hexan/Äthylazetat 2:1) gereinigt und lieferte 760 mg (3R,4R)-4-[(3,5-Difluor-4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)benzoyloxy]-3-[4-[dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)-silanyloxy]-benzoylamino]-4-hydroxy-
50 azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farblosen Schaum, der in dieser Form weiter verwendet wurde.

In Analogie wurden hergestellt:

A 2 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluor-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (Beispiel B 2) und 4-(2-Fluor-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (Beispiel C 1)
55

MS: m/e = 711.7 (M + H)⁺

IR (KBr): 1719, 1668, 1623, 1579, 1501 cm⁻¹

A 3 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B3) und 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C2)

MS: $m/e = 711.4 (M + H)^+$

IR (KBr): 1720, 1683, 1613, 1583, 1503 cm^{-1}

A 4 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-hydroxy-3-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B4) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

A 5 (3R,4R)-3-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-benzoylamino]-4-(3-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-3-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-benzoylamino]-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B5) und 4-(3-Methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure (C4)

A 6 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B6) und 4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C1)

MS: $m/e = 771.5 (M + H)^+$

IR (KBr): 1720, 1672, 1621, 1582, 1495 cm^{-1}

A 7 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B6) und 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C2)

MS: $m/e = 741.5 (M + H)^+$

IR (KBr): 1720, 1680, 1610, 1586, 1493 cm^{-1}

A 8 (3R,4R)-4-[4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B6) und 4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C5)

MS: $m/e = 759.5 (M + H)^+$

IR (KBr): 1721, 1684, 1587, 1494 cm^{-1}

A 9 (3R,4R)-4-[4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B6) und 4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C6)

MS: $m/e = 759.5 (M + H)^+$

IR (KBr): 1720, 1673, 1606, 1493 cm^{-1}

A 10 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B6) und (2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

MS: $m/e = 711.6 (M + H)^+$

IR (KBr): 1720, 1682, 1606, 1493 cm^{-1}

A 11 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B3) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

MS: $m/e = 741.6 (M + H)^+$

IR (KBr): 1720, 1683, 1600, 1493 cm^{-1}

A 12 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B6) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

MS: $m/e = 771.6 (M + H)^+$

IR (KBr): 1721, 1679, 1586, 1493 cm^{-1}

A 13 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-bis-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus

(3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-bis-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B7) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

A 14 (3R,4R)-3-(3,5-Dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(3-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B6) und 4-(3-Methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure (C4)

A 15 (3R,4R)-3-(3,5-Dimethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B8) und 4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

MS: 693.6(M + H)⁺, 637.5, 605.4

IR: 3426, 1718, 1667, 1595, 1495, 1277, 1158, 840cm⁻¹

A 16 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B9) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

MS: m/e = 741.6 (M + H)⁺

IR (KBr): 1722, 1688, 1580, 1492 cm⁻¹

A 17 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B10) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

A 18 (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(3-Methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure (C8)

A 19 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B8) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

MS: 709.6(M-H)⁻

IR: 3414, 1721, 1676, 1594, 1528, 1491, 1272, 1157, 1039cm⁻¹

A 20 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B11) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

MS: m/e = 753.5 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1686, 1587, 1491 cm⁻¹

A 21 (3R,4R)-4-[4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B11) und 4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C5)

MS: m/e = 741.5 (M + H)⁺

IR (KBr): 1722, 1688, 1580, 1492 cm⁻¹

A 22 (3R,4R)-4-[4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B12) und 4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C5)

MS: m/e = 783.6 (M + H)⁺

IR (KBr): 1722, 1680, 1602, 1492 cm⁻¹

A 23 (3R,4R)-4-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,4,5-trimethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,4,5-trimethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B13) und 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

MS: 723.6(M + H)⁺, 667.5

IR: 3422, 1720, 1696, 1666, 1586, 1497, 1278, 1235, 1127, 990, 841cm⁻¹

A 24 (3R,4R)-4-[4-(5-Dimethylamino-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als oranger Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B13) und 4-(5-Dimethylamino-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

- thoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(5-Dimethylamino-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C9)
 MS: $m/e = 706.6 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1719, 1665, 1606, 1502 cm^{-1}
- 5 A 25 (3R,4R)-3-(3-Methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als oranger Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B3) und 4-(5-Dimethylamino-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C9)
 MS: $m/e = 736.6 (M + H)^+$
 10 IR (KBr): 1718, 1665, 1605, 1504 cm^{-1}
- A 26 (3R,4R)-3-(3,5-Diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als oranger Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B12) und 4-(2-Methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (C9)
 15 MS: $m/e = 790.7 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1719, 1666, 1605, 1503 cm^{-1}
- A 27 (3R,4R)-4-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(7-Methoxymethoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylcarbonyl)benzoesäure (C10)
 20 A 28 (3R,4R)-4-[4-[5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzoyl]-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und (RS)-4-[5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzoyl]-benzoesäure (C 11)
- 25 A 29 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)
 MS: $m/e = 739.7 (M + H)^+$
 30 IR (KBr): 1721, 1677, 1503 cm^{-1}
- A 30 (3R,4R)-4-[4-(2-Methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als oranger Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(2-Methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)benzoesäure (C9)
 35 MS: $m/e = 734.9 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1719, 1666, 1606, 1503 cm^{-1}
- A 31 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B12) und 4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C1)
 40 MS: $m/e = 795.6 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1720, 1669, 1622, 1581, 1528 cm^{-1}
- A 32 (3R,4R)-3-(3-Acetyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-3-(3-Acetyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B15) und 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)
 45 MS: $735.6(M + H)^+$, 679.5
 IR: 3450, 1719, 1671, 1603, 1491, 1277, 1156, 981 cm^{-1}
- A 33 (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(6-methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(6-Methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäure (C12)
 50 A 34 (3R,4R)-4-[4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C5)
 55 MS: $m/e = 727.5 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1721, 1683, 1603, 1491 cm^{-1}

- A 35 (3R,4R)-4-[4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C6)
 5 MS: $m/e = 727.5 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1721, 1675, 1620, 1603, 1482 cm^{-1}
- A 36 (3R,4R)-3-(3,5-Diethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-3-(3,5-diethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B16) und 4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)
 10 MS: 721.5(M + H)⁺, 665.5, 585.4, 409.3
 IR: 3429, 1719, 1667, 1593, 1495, 1276, 1172, 990 cm^{-1}
- A 37 (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(4-methoxymethoxy-biphenyl-3-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(4-Methoxymethoxy-biphenyl-3-ylcarbonyl)-benzoesäure (C 13)
 15 A 38 (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-4-[4-(6-methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(6-methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäure (C12)
 20 A 39 (3R,4R)-4-[4-(5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C 14)
 25 A 40 (3R, 4R)-3-(4-Methoxymethoxy)-benzoylamino)-4-[3-methoxymethoxy-10-methyl-phenothiazin-2-ylcarbonyl)-benzoyl]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(3-Methoxymethoxy-10-methyl-phenothiazin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure (C15)
 30 MS: 798.6 (M + H)⁺
 IR: 2840, 1718, 1693, 1603, 1536, 1501, 1265, 1153, 847, 752.
- A 41 (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B17) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)
 35 MS: $m/e = 767.6 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1721, 1672, 1585, 1491 cm^{-1}
- A 42 (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2,3-difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B17) und 4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C5)
 40 MS: $m/e = 755.6 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1721, 1684, 1603, 1492 cm^{-1}
- A 43 (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als oranger Schaum aus (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B17) und 4-(2-Methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (C9)
 45 MS: $m/e = 762.7 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1719, 1666, 1606, 1503 cm^{-1}
- A 44 (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2,4-difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B17) und 4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure [(C6)
 50 MS: $m/e = 755.6 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1720, 1674, 1619, 1464 cm^{-1}
- A 45 (3R,4R)-4-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B 14) und 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)
 55

A 46 (3R,4R)-4-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B 22) und 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

MS: 634.4(M + H)⁺, 578.4;

IR: 3390, 1720, 1671, 1532, 1493, 1276, 1159, 991cm⁻¹

A 47 (3R, 4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-methyl-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als weisser Feststoff aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(2-Methoxymethoxy-5-methyl-benzoyl)-benzoesäure (C16).

MP = 66.2 °C

MS : 677.3 (M + H)⁺, 621.2, 577.3

IR: 3430, 2788, 1719, 1690, 1665, 1606, 1500, 1279, 994.

A 48 (3R,4R)-4-[4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäure (C17)

A 49 (3R, 4R)-4-[4-(5-Isopropyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(5-Isopropyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C18)

MS : 705.5 (M + H)⁺, 649.5

IR: 3405, 1719, 1666, 1535, 1499, 1278, 1239, 1154, 994,840

Anal. calc. for C₃₉H₄₈N₂O₁₀ (704.817); C 66.46, H 6.86, N 3.97; found: C 66.27, H 6.97, N 3.74.

A 50 (3R,4R)-4-[4-(6-Methoxymethoxy-(1,4-benzodioxin-5-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Feststoff aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(6-Methoxymethoxy-1,4-benzodioxin-5-ylcarbonyl)-benzoesäure (C19) MS : 749.5 (M + H)⁺, 693.4

IR : 3428, 7120, 1672, 1602, 1529, 1268, 1157, 1098, 1021.

A 51 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C20)

MS: m/e = 724.5 (M + H)⁺

IR (KBr): 1720, 1680, 1606, 1498 cm⁻¹

A 52 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C20)

MS: m/e = 752.5 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1672, 1608, 1490 cm⁻¹

A 53 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B6) und 4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C20)

MS: m/e = 784.5 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1673, 1587, 1495 cm⁻¹

A 54 (3R,4R)-4-[4-(5-acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C 14)

A 55 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B22) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

MS:652.5(M + H)⁺, 596.3

IR: 3340, 1729, 1679, 1532, 1491, 1282, 1157, 821, 749cm⁻¹

A 56 (3R,4R)-3-(3-tert-Butyl-4-hydroxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als weisser Feststoff aus (3R,4R)-3-(3-tert-Butyl-4-hydroxy-

benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B18) und 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

MS: 705.5 (M + H)⁺, 649.5

IR: 3426, 1742, 1665, 1537, 1489, 1259, 1193, 1158, 988 cm⁻¹

5 A 57 (3R,4R)-3-(3-Bromo-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-3-(3-Bromo-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B19) und 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3)

10 A 58 (3R,4R)-3-(3-Isopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-isopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B20) und 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

MS: 735.5 (M + H)⁺, 679.5

IR: 3432, 1719, 1666, 1532, 1493, 1277, 1151, 994 cm⁻¹

15 A 59 (3R,4R)-3-(3-sec-Butyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-3-(3-sec-Butyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B21) und 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

MS: 749.5 (M + H)⁺, 693.4

20 IR: 3443, 1720, 1666, 1532, 1493, 1277, 1150, 995 cm⁻¹

A 60 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelber Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C2)

25 A 61 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als oranger Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (C22)

MS: m/e = 750.7 (M + H)⁺

30 IR (KBr): 1721, 1683, 1574, 1499 cm⁻¹

A 62 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als oranger Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (C22)

35 MS: m/e = 778.6 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1675, 1603, 1486 cm⁻¹

A 63 (3R, 4R)-3-(4-Methoxymethoxy)-benzoylamino)-4-[4-(2-fluoro-6-methoxymethoxy-3-methyl-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses Öl aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B2) und 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-methyl-benzoyl)-benzoesäure (C23)

40 MS: 695.5 (M + H)⁺, 639.5

IR : 3380, 2934, 1719, 1671, 1613, 1605, 1535, 1500, 1241, 1153, 993, 895.

Anal. calc. for C₃₇H₄₃N₂O₁₀F (694.753): C 63.97, 6.24, 4.03; found: C 63.89, 6.57, 3.73.

45 A 64 (3R, 4R)-4-[4-(3-Ethyl-2-fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses Öl aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(3-Ethyl-2-fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C24)

MS : 737.5 (M + H)⁺ 681.5

IR: 3335, 1720, 1682, 1530, 1269, 1158, 1095, 1036.

50 A 65 (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-piperidin-1-yl-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als oranger Schaum aus (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (B14) und 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-piperidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (C25)

MS: m/e = 792.6 (M + H)⁺

55 IR (KBr): 1721, 1683, 1604, 1573, 1530, 1486, 1269, 1158, 1038, 971 cm⁻¹

B. Die in Beispiel A eingesetzten Alkohole wurden hergestellt durch

a) hydrogenolytische Spaltung von Alkoholschutzgruppen aus entsprechend geschützten Verbindungen;
oder

5 b) Acylierung eines entsprechenden Amins mit einer Carbonsäure oder einem Acetonoximester

Die folgenden Verbindungen wurden erhalten:

B 1 (Methode a) (3R,4R)-3-[4-[Dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)siloxy]-benzoylamino]-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-[4-[dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)-siloxy]benzoylamino]azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R2)

10 MS: 493(M + H)⁺, 437, 393, 263

IR: 3421, 1692, 1667, 1604, 1501, 1264, 1171, 911 cm⁻¹

B 2 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R1)

15 MS: m/e = 395 (M + H)⁺

IR (Flm): 3341, 1688, 1665, 1636, 1606, 1541, 1155, 1079 cm⁻¹

B 3 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R3) MS: m/e = 425.2 (M + H)⁺

20 IR (KBr): 3369, 1690, 1664, 1638, 1605, 1544, 1162, 1077 cm⁻¹

B 4 (Methode a) (3R,4R)-4-hydroxy-3-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-benzyloxy-3-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R4)

25 B 5 (Methode a) (3R,4R)-3-[4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-benzoylamino]-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-benzyloxy-3-[4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-benzoylamino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R5)

B 6 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R6)

30 MS: m/e = 455 (M + H)⁺

IR (KBr): 3378, 1693, 1663, 1640, 1587, 1543, 1162, 1079 cm⁻¹

B 7 (Methode a) (3R,4R)-4-hydroxy-3-(3,5-bis-methoxymethoxy-naphthalen-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-benzyloxy-3-(3,5-bis-methoxymethoxy-naphthalen-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R7)

35 B 8 (Methode a) (3R,4R)-4-hydroxy-3-(3,5-dimethoxy-benzoylaniino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-benzyloxy-3-(3,5-dimethyl-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R8)

MS: 395(M + H)⁺

IR: 3335, 1664, 1594, 1536, 1156, 1064 cm⁻¹

40 B 9 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-(3-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R9)

MS: m/e = 368 (M - C₄H₈)⁺

IR (Flm): 3376, 1687, 1660, 1578, 1527, 1163, 1077 cm⁻¹

45 B 10 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-methoxymethoxy-naphthalen-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-(3-methoxymethoxy-naphthalen-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R10)

IR: 3335, 1664, 1594, 1536, 1156, 1064 cm⁻¹

50 B 11 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R11)

MS: m/e = 437.6 (M + H)⁺

IR (KBr): 3402, 1692, 1673, 1638, 1597, 1533, 1160, 1054 cm⁻¹

55 B 12 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester [Ro 47-6143] als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R12)

MS: m/e = 479.6 (M + H)⁺

IR (KBr): 3426, 1695, 1665, 1640, 1603, 1537, 1162, 1071 cm⁻¹

- B 13 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3,4,5-trimethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-benzyloxy-3-(3,4,5-trimethoxy-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R13)
MS: 447.6(M + H)⁺, 425.6, 369.5, 325.4
IR: 3381, 1664, 1583, 1546, 1237, 1172, 1126, 1010 cm⁻¹
- B 14 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-Benzyloxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R14)
MS: m/e = 423.4 (M + H)⁺
IR (Flm): 3339, 1695, 1665, 1640, 1602, 1536, 1162, 1073 cm⁻¹
- B 15 (Methode a) (3R,4R)-3-(3-Acetyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-3-(3-Acetyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-benzyloxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R15)
MS: 437(M + H)⁺, 381, 305
IR: 3340, 1675, 1602, 1540, 1488, 1232, 1165, 977 cm⁻¹
- B 16 (Methode a) (3R,4R)-3-(3,5-Diethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-benzyloxy-3-(3,5-diethoxy-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R16)
MS: 423.5(M + H)⁺, 367.4, 323.4
IR: 3329, 1664, 1593, 1536, 1172, 1058 cm⁻¹
- B 17 (Methode a) (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-Benzyloxy-3-(3,5-diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R17)
MS: m/e = 451.4 (M + H)⁺
IR (Flm): 3334, 1692, 1665, 1638, 1602, 1536, 1162, 1075 cm⁻¹
- B18 (Methode b) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als gelbes Öl aus (3R,4R)-3-Amino-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
MS: 336.2(M + H)⁺; IR: 3425, 1666, 1539, 1417, 1165, 847 cm⁻¹
- B 19 (Methode a) (3R,4R)-3-(3-tert-Butyl-4-hydroxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-benzyloxy-3-(3-tert-butyl-4-hydroxy-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R18)
MS: 405.3(M-H)⁻
IR: 3294, 1668, 1599, 1545, 1419, 1269, 1168 cm⁻¹
- B 20 (Methode b) (3R,4R)-3-(3-Bromo-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus 3-Bromo-4-methoxymethoxy-benzoesäure
- B 21 (Methode a) (3R,4R)-4-Hydroxy-3-(3-isopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3-isopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R19)
MS: 437.4(M + H)⁺, 381.4, 337.3
IR: 3333, 1665, 1637, 1604, 1539, 1492, 1243, 1162, 977 cm⁻¹
- B 22 (Methode a) (3R,4R)-3-(3-sec-Butyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3-sec-butyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (R20)
MS: 451.5(M + H)⁺, 395.4, 351.3
IR: 3335, 1665, 1638, 1604, 1539, 1491, 1241, 1162, 1074, 998 cm⁻¹
- B 23 (Methode b) (3R,4R)-3-(2-Benzyloxy-5-fluoro-benzoylamino)-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als hellgelber Schaum aus 2-Benzyloxy-5-fluoro-benzoesäure-acetonoxim ester
MS: 459.1(M + H)⁺, 403.1, 359.2
IR: 3389, 1686, 1657, 1532, 1488, 1417, 1274, 1187, 1003, 812, 744, 698 cm⁻¹
- Das in B 18 eingesetzte Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:
Ethyl 2,3-dideoxy- α -D-erythrohexopyranosid wurde mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin in 6-O-(p-Tolylsalfonyl)-2,3-dideoxy- α -D-erythrohexopyranosid übergeführt. Umsetzung mit Natriumazid in Dimethylformamid lieferte Ethyl 6-Azido-2,3,6-trideoxy- α -D-erythrohexopyranosid, aus dem mit 4-Nitrobenzoesäure unter Mitsunobu-Reaktionsbedingungen das 6-Azido-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-nitrobenzoyl)- α -D-threohexopyranosid erhalten wurde. Hydrolyse mit methanolischer NaOH lieferte 6-Azido-2,3,6-trideoxy- α -D-galactopyranosid, aus dem durch Benzylierung und anschließende saure Hydrolyse die 6-Azido-5-O-benzyl-2,3,6-trideoxy-D-galaktopyranose erhalten wurde. Hydrierung mit PtO und Umsetzung mit Bis-tert.-butylcarbonat lieferte tert.-Butyl (3R,4R)-4-(benzyloxy)-hexahydro-3-hydroxy-1H-azepin-1-carboxylat. Unter Mitsunobu-Bedingungen

wurde daraus das tert.-Butyl-(3S,4R)-4-benzyloxy)-hexahydro-3-O-(4-nitrobenzoyl)-1H-azepin-1-carboxylat und daraus durch basische Hydrolyse und Umsetzung mit Hydrazinsäure unter Mitsunobu-Bedingungen das tert.-Butyl-(3R,4R)-3-azido-4-(benzyloxy)-hexahydro-1H-azepin-1-carboxylat erhalten. Hydrierung dieser Verbindung über Pd/C bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck lieferte (3R,4R)-3-Amino-4-benzyloxy-azepan-1-carbonsäure-tert.-butylester, weitere Hydrierung bei 80°C und 10 Bar lieferte den (3R,4R)-3-Amino-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert.-butylester als farbloses Öl.

Das in B 23 eingesetzte Ausgangsmaterial wurde ausgehend von 5-Fluor-2-hydroxy-benzoesäure durch Umsetzung mit Benzylbromid in Dimethylformamid zu 2-Benzyloxy-5-fluor-benzoesäure-benzylester, basische Hydrolyse und Veresterung mit Acetonoxim hergestellt.

C. Die in Beispiel A eingesetzten Säuren wurden hergestellt durch

a) basische Hydrolyse entsprechender Ester; oder

b) Oxidation entsprechender Aldehyde mit Oxidationsmitteln wie Natriumchlorit, Persäuren oder KMnO_4 ; oder

c) Oxidation entsprechender Alkohole mit Oxidationsmitteln wie MnO_2

Die folgenden Verbindungen wurden erhalten:

C 1 (Methode a) 4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure als farblose Kristalle, M.p. 136 °C aus 4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D4)

C 2 (Methode a) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure als farblose Kristalle, M.p. 164 °C aus 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D5)

C 3 (Methode a) 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure als farblose Kristalle, M.p. 167 °C aus 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D6)

C 4 (Methode b) 4-(3-m-Methoxymethoxy-naphthalen-2-ylcarbonyl)-benzoesäure aus 4-(3-Methoxymethoxy-naphthalen-2-ylcarbonyl)-benzaldehyd (L1)

C 5 (Methode a) 4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure als farblose Kristalle, M.p. 181 °C aus 4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D7)

C 6 (Methode a) 4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure als farblose Kristalle, M.p. 139 °C aus 4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D8)

C 7 (Methode b) 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure aus 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzaldehyd (L2)

C 8 (Methode b) 4-(3-Methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure aus 4-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzaldehyd (L3)

C 9 (Methode a) 4-(2-Methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure als rote Kristalle, M.p. 166 °C aus 4-(2-Methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D9)

C 10 (Methode b) 4-(7-Methoxymethoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylcarbonyl)-benzoesäure aus 4-(7-Methoxymethoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylcarbonyl)-benzaldehyd (L4)

C 11 (Methode b) (RS)-4-[5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzoyl]-benzoesäure aus (RS)-4-[5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzoyl]-benzaldehyd (L5)

C 12 (Methode a) 4-(6-Methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäure aus 4-(6-Methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäure methyl ester (D10)

C 13 (Methode a) 4-(4-Methoxymethoxy-biphenyl-3-ylcarbonyl)-benzoesäure aus 4-(4-Methoxymethoxy-biphenyl-3-ylcarbonyl)-benzoesäure methyl ester (D11)

C 14 (Methode b) 4-(5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure aus 4-(5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzaldehyd (L6)

C 15 (Methode a) 4-(3-Methoxymethoxy-10-methyl-phenothiazin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure als gelber Feststoff aus 4-(3-Methoxymethoxy-10-methyl-phenothiazin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure methyl ester (D12)

MP = 219 °C. MS : 422 (M)⁺

IR: 3425, 1716, 1662, 1600, 1502, 1411, 1266, 1018.

C 16 (Methode a) 4-(2-Methoxymethoxy-5-methyl-benzoyl)-benzoesäure als weißer Feststoff aus 4-(2-Methoxymethoxy-5-methyl-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D 13)

MP: 128.2 °C. MP : 300 (M)⁺ 269, 238

IR: 3431, 1693, 1668, 1230, 1147, 1110, 998, 806.

C 17 (Methode a) 4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäure aus 4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäure methyl ester (D14)

C 18 (Methode a) 4-(5-Isopropyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure als weißer Feststoff aus 4-(5-Isopropyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D15)

- MP: 122 °C. MS : 328 (M)⁺, 297, 283
 IR: 2963, 1693, 1661, 1605, 1495, 1292, 1002, 823.
 C 19 (Methode a) 4-(6-Methoxymethoxy-1,4-benzodioxin-5-ylcarbonyl)-benzoesäure als gelber Feststoff aus 4-(6-Methoxymethoxy-1,4-benzodioxin-5-ylcarbonyl)benzoesäure methyl ester (D 16)
- 5 MP: 124.2 °C. MS344 (M)⁺, 299, 282
 IR: 2937, 1677, 1599, 1483, 1270, 1073, 829.
 C 20 (Methode a) 4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure als gelbe Kristalle, M.p. 156 °C aus 4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D17)
- 10 C 21 (Methode b) 4-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure aus 4-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzaldehyd ((L6)
 C 22 (Methode a) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure als orange Kristalle, M.p. 153 °C aus 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D18)
- 15 C 23 (Methode a) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-methyl-benzoyl)-benzoesäure als gelber Feststoff aus 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-methyl-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D19)
 MP: 148.5 °C. MS : 318 (M)⁺, 256
 IR: 2827, 1699, 1675, 1487, 1263, 1055, 809.
 C 24 (Methode a) 4-(3-Ethyl-2-fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure als hellgelber Feststoff aus 4-(3-Ethyl-2-fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)benzoesäure methyl ester (D2)
- 20 MP: 148.5 °C. MS : 332 (M)⁺, 270
 IR: 2934, 1703, 1679, 1468, 1265, 1150, 1036 809.
 C 25 (Methode a) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-piperidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure als gelbe Kristalle, M.p. 148 °C aus 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-piperidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D3)
- 25 C 26 (Methode c) 3,5-Difluor-4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure, Mp: 130-133-(AcOEt/hexane) aus (RS)-3,5-Difluor-4-[hydroxy-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-phenyl)-methyl]-benzoesäure (hergestellt durch nucleophile Addition von lithierter 3,5-Difluorbenzoesäure an 5-Methoxy-2-methoxymethoxybenzaldehyd)
- C 27 (Methode a) 4-(2-Methoxymethoxy-5-methylthio-benzoyl)-benzoesäure als gelber Feststoff aus 4-(2-Methoxymethoxy-5-methylthio-benzoyl)-benzoesäure methyl ester (D20)
- 30 Mp: 129-130
 MS: 332(M)⁺, 302, 270, 45
 IR: 2909, 1693, 1667, 1482, 1290, 1232, 995, 804cm⁻¹
- 35 D. Die in Beispiel C eingesetzten Ester, Aldehyde und Alkohole wurden hergestellt durch
- a) Methoxymethylierung der Verbindungen aus Beispiel (E) mittels Chlormethyl-methyläther und NaH; oder
 b) Oxidation der Verbindungen aus Beispiel (F) mit MnO₂; oder
 40 c) nucleophile Addition der Verbindungen aus Beispiel (G) oder entsprechender bekannter Verbindungen an Terephthalsäure-1-methylester 4-propan-2-on-oximester; oder
 d) Oxidation der Verbindungen von Beispiel (F) mit Oxalylchlorid/DMSO.
 Die folgenden Verbindungen wurden hergestellt:
- D 2 (Methode c) 4-(3-Ethyl-2-fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester als farbloses Öl aus 4-Ethyl-2-fluoro-4-methoxymethoxy-benzol (G7) (Nucleophil) und Terephthalsäure-1-methylester 4-propan-2-on-oximester (Elektrophil);
- 45 MS: 346 (M)⁺, 315
 IR: 2962, 1727, 1681, 1621, 1485, 1277, 1155, 1038, 816 cm⁻¹.
 D 3 (Methode d) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-piperidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäuremethylester als gelbes viskoses Öl aus (RS)-4-[(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-piperidin-1-yl-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester
- 50 MS: m/e = 401 (M)⁺
 IR (Film): 1728, 1683, 1619, 1574, 1487, 1273 1038 cm⁻¹
 D 4 (Methode a) 4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester als hellgelbe Kristalle, M.p. 66 °C aus 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester (E3)
- 55 D 5 (Methode a) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure-methylester als farblose Kristalle, M.p. 75 °C aus 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester (E2)

- D 6 (Methode b) 4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester als hellgelbe Kristalle aus (RS)-4-[(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester (F1)
- 5 D 7 (Methode b) 4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester als farblose Kristalle, M.p. 82 °C aus (RS)-4-[(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester (F2)
- D 8 (Methode b) 4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester als farblose Kristalle, M.p. 73 °C aus (RS)-4-[(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester (F3)
- 10 D 9 (Methode c) 4-(2-Methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäuremethylester aus 1-Dimethylamino-4-methoxymethoxy-benzol (G1)
- D 10 (Methode c) 4-(6-Methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäuremethylester aus 8-Bromo-7-methoxymethoxy-chinolin (G2)
- D 11 (Methode b) 4-(4-Methoxymethoxy-biphenyl-3-ylcarbonyl)-benzoesäuremethylester aus (RS)-4-[Hydroxy-(4-methoxymethoxy-biphenyl-3-yl)-methyl]-benzoesäuremethylester (F4)
- 15 D 12 (Methode c) 4-(3-Methoxymethoxy-10-methyl-phenothiazin-2-ylcarbonyl)-benzoesäuremethylester als Oel aus 3-Methoxymethoxy-10-methyl-phenothiazin (G3)
- MS : 435 (M), 163
IR: 2948, 1713, 1651, 1600, 1500, 1329, 1138, 830, 734.
- 20 D 13 (Methode c) 4-(2-Methoxymethoxy-5-methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester als weisser Feststoff aus 4-Methoxymethoxy-toluol; M.p. : 56 °C
MS : 314(M), 283
IR: 2929, 1720, 1662, 1607, 1495, 1281, 991, 820 cm⁻¹.
- D 14 (Methode b) 4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäuremethylester aus (RS)-4-[Hydroxy-(6-methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-benzoesäuremethylester (F5)
- 25 D 15 (Methode c) 4-(5-Isopropyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester aus 1-Isopropyl-4-methoxymethoxy-benzene (G4)
MS: 342(M), 311, 297
IR: 2959, 2825, 1725, 1662, 1606, 1497, 1279, 1237, 992, 820 cm⁻¹
- 30 D 16 (Methode c) 4-(6-Methoxymethoxy-1,4-benzodioxin-5-ylcarbonyl)-benzoesäure als gelber Feststoff aus 2,3-Dihydroxy-6-(methoxymethoxy)-1,4-benzodioxin
MS : 358 (M), 327
IR: 2954, 1725, 1676, 1483, 1267, 800 cm⁻¹.
- D 17 (Methode c) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäuremethylester aus 1-Fluoro-2-dimethylamino-4-methoxymethoxy-benzene (G5)
- 35 D 18 (Methode d) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäuremethylester als gelbes viskoses Oel aus (RS)-4-[(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester (F6)
MS: m/e = 387 (M)⁺⁺
- 40 IR (Flm): 1726, 1681, 1620, 1571, 1493, 1281 1041 cm⁻¹
- D 19 (Methode c) 4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester als weisser Feststoff aus 2-Fluoro-4-methoxymethoxy-toluene (G6)
MS : 332 (M), 301
IR: 2952, 1730, 1679, 1627, 1483, 1279, 1155, 1024, 819 cm⁻¹.
- 45 D 20 (Methode d) Methyl 4-(2-methoxymethoxy-5-methylthio-benzoyl)-benzoate als gelbes Oel aus Methyl (RS)-4-[hydroxy-(2-methoxymethoxy-5-methylthio-phenyl)-methyl]benzoat ((F8)
MS: 346(M)⁺, 316, 270, 45
IR: 3433, 1734, 1724, 1664, 1485, 1284, 1237, 985 814 cm⁻¹
- 50 D 21 (Methode b) 4-(2-Fluoro-4,6-dimethoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester als farblose Kristalle, M.p. 99 °C aus (RS)-4-[(2-Fluoro-4,6-dimethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester (F10)
- Die Verbindungen der Beispiele D1 und D21 wurden wie folgt weiter umgesetzt:
E 1 Zu einer Lösung von 28.83 g 4-(5-Fluoro-2-methoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester (D1) in 250 ml Dichlormethan wurden bei -78 °C 11 ml Bortribromid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei -78 °C unter Argon gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Methanol wurde das Lösungsmittel weitgehend abgezogen. Nach erneuter Zugabe von 100 ml eiskaltem Methanol wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit 50 ml eiskaltem Methanol gewaschen, weitgehend trockengesaugt und aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Man erhielt 26 g 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester als gelbe Kristalle. Smp. 101 °C.

In analoger Weise wurden dargestellt:

E 2 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester als farblose Kristalle, M.p. 154 °C aus 4-(2-Fluoro-4,6-dimethoxy-benzoyl)-benzoesäuremethylester (D21)

5 F. Die Ausgangsstoffe für die Beispiele D3, D6, D7, D8, D11, D14, D18, D20, D21 und D22 wurden durch nucleophile Addition von Verbindungen der Beispiele (G) an Methyl 4-formylbenzoat wie folgt hergestellt:

F 1 (RS)-4-[(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester, farblose Kristalle, Smp. 66 °C aus 1-Fluoro-2-methoxy-5-methoxymethoxy-benzol (G8)

10 F 2 (RS)-4-[(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester aus 1,2-Difluoro-4-methoxymethoxy-benzene (G9)

F 3 (RS)-4-[(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester aus 1,3-Difluoro-5-methoxymethoxy-benzol (G10)

F 4 (RS)-4-[Hydroxy-(4-methoxymethoxy-biphenyl-3-yl)methyl]-benzoesäuremethylester aus 4-Methoxymethoxy-biphenyl

15 F 5 (RS)-4-[Hydroxy-(6-methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-benzoesäuremethylester aus 5-Bromo-6-methoxymethoxy-1,3-benzodioxol F 6 (RS)-4-[(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-hydroxy-

methyl]-benzoesäuremethylester aus 1-(2-Fluoro-4-methoxymethoxy-phenyl)-pyrrolidin (G11)

20 F 7 (RS)-4-[(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-piperidin-1-yl-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester aus 1-(2-Fluoro-4-methoxymethoxy-phenyl)-piperidin (G12)

F 8 Methyl (RS)-4-[hydroxy-(2-methoxymethoxy-5-methylthio-phenyl)-methyl]-benzoat als gelbes Öl aus 1-Methoxymethoxy-4-methylthiobenzol

MS: 348(M)⁺, 286, 271, 227, 45

25 IR: 3456, 1721, 1484, 1282, 1110, 995, 815 cm⁻¹

F 9 (RS)-4-[(2-Fluoro-6-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäure-methylester als farblose Kristalle, M.p. 115 °C aus 3-Fluoro-anisol

F 10 (RS)-4-[(2-Fluoro-4,6-dimethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-benzoesäuremethylester aus 5-Fluoro-1,3-dimethoxybenzol.

30

G. Die Ausgangsstoffe für die Beispiele D2, D9, D10, D12, D15, D17, D19, F1, F2, F3, F6 und F7 wurden durch O-Alkylierung der entsprechenden Phenole hergestellt:

G 1 1-Dimethylamino-4-methoxymethoxy-benzol als hellgelbes Öl aus 4-Hydroxy-N,N-dimethylanilin

35 B.p. 100 °C/0.2 mbar

MS: m/e = 181 (M)⁺, 136

IR (Flm): 1615, 1515, 1235, 1201, 1151, 1077, 1017 cm⁻¹

G 2 8-Bromo-7-methoxymethoxy-chinolin aus 7-Bromo-chinolin-6-ol

G 3 3-Methoxymethoxy-10-methyl-phenothiazine als Öl aus 10-Methyl-phenothiazin-3-ol

40 G 4 1-Isopropyl-4-methoxymethoxy-benzol als farbloses Öl aus 4-Isopropyl-phenol

MS: 180 (M), 165, 135

IR: 2960, 1610, 1512, 1234, 1009, 831.

G 5 1-Fluoro-2-dimethylamino-5-methoxymethoxy-benzol als farbloses Öl aus 3-Fluoro-4-dimethylamino-phenol (H3)

45 MS: m/e = 199 (M)⁺, 154, 45

IR (KBr): 1575, 1512, 1273, 1250, 1150, 1011 cm⁻¹

G 6 2-Fluoro-4-methoxymethoxy-toluol als Öl aus 3-Fluoro-4-methyl-phenol (H2).

MS : 170 (M)

IR : 2956, 1630, 1590, 1510, 1265, 1153, 1012, 850

50 Anal. calc. for C₉H₁₁O₂F (170.183): C 63.52, H 6.52; found: C 63.25, H 6.52.

G 7 1-Ethyl-2-fluoro-4-methoxymethoxy-benzol als Öl aus 4-Ethyl-3-fluoro-phenol (H1).

G 8 1-Fluoro-2-methoxy-5-methoxymethoxy-benzol als farbloses Öl aus 3-Fluoro-4-methoxyphenol

B.p. 165 °C/10 mbar

MS: m/e = 186 (M)⁺, 45

55 IR (Flm): 1599, 1512, 1266, 1223, 1153, 1121, 1077, 1030, 1009 cm⁻¹

G 9 1,2-Difluoro-4-methoxymethoxy-benzol als farbloses Öl, B.p. 86 °C/10 mbar aus 3,4-Difluorophenol

MS: m/e = 174 (M)⁺, 45

IR (Flm): 1616, 1516, 1256, 1220, 1204, 1153, 1077, 1007 cm⁻¹

G 10 1,3-Difluoro-5-methoxymethoxy-benzol als farbloses Öl aus 3,5-Difluorophenol

B.p. 79 °C/10 mbar

MS: $m/e = 174 (M)^{+}$, 45

IR (Flm): 1628, 1600, 1472, 1224, 1156, 1138, 1116, 1080, 1028 cm^{-1}

5 G 11 1-(2-Fluoro-4-methoxymethoxy-phenyl)-pyrrolidin als hellgelbes Öl aus 3-Fluoro-4-(pyrrolidin-1-yl)-phenol (H4)

B.p. 135 °C/0.2 mbar

MS: $m/e = 225 (M)^{+}$, 180

IR (Flm): 1579, 1516, 1270, 1152, 1015 cm^{-1}

10 G 12 1-(2-Fluoro-4-methoxymethoxy-phenyl)-piperidin als farbloses Öl aus 3-Fluoro-4-(piperidin-1-yl)-phenol (H2)

B.p. 135 °C/0.2 mbar

MS: $m/e = 239 (M)^{+}$, 194, 45

IR (Flm): 1628, 1582, 1508, 1272, 1257, 1154, 1012 cm^{-1}

15

H. Die Ausgangsstoffe für die Beispiele G5, G7, G11, und G12 wurden durch O-Dealkylierung entsprechender Vorstufen

a) mit Phosphortribromid, oder

20 b) HBr/Eisessig

wie folgt hergestellt:

H 1 (Methode a) 4-Ethyl-3-fluoro-phenol als Flüssigkeit aus 1-Ethyl-2-fluoro-4-methoxy-benzol (I1)

MS : 141, 125

IR : 3343, 2971, 1626, 1598, 1509, 1283, 1148, 844 cm^{-1} .

25 H 2 (Methode b) 3-Fluoro-4-(piperidin-1-yl)-phenol als farbloser Feststoff aus 1-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-piperidin (I3) Mp 134 °C

H 3 (Methode b) 3-Fluoro-4-dimethylamino-phenol als grauweißer Feststoff aus 1-Fluoro-2-dimethylamino-5-methoxy-benzol (I2)

30 H 4 (Methode b) 1-(2-Fluoro-4-hydroxy-phenyl)-pyrrolidin als grauweißer Feststoff aus 1-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrrolidin

I. Die Ausgangsstoffe für die Beispiele H wurden durch Reduktion

a) eines entsprechenden Acetophenons; oder

35 b) eines entsprechenden Amids

wie folgt hergestellt:

I 1 (Methode a) 1-Ethyl-2-fluoro-4-methoxy-benzene als gelbe Flüssigkeit aus 2-Fluoro-4-methoxy-acetophenone

MS : 154 (M), 139 (M-CH₃)

40 IR : 2400, 1627, 1585, 1285, 1154, 1034, 833 cm^{-1} .

I 2 (Methode b) 1-Fluoro-2-dimethylamino-5-methoxy-benzol als farblose Kristalle aus N-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-N-methyl-formamid (J1)

Mp.: 125-126 °C.

45 I 3 (Methode b) 1-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-piperidin als hellgelbes Öl (B.p. 125 °C/0.2 mbar) aus 1-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-piperidin-2-on (J2)

MS: $m/e = 209 (M)^{+}$, 208 (M-H)⁺, 194

IR (KBr): 1626, 1580, 1510, 1230, 1157, 1140, 1120, 1043 cm^{-1}

50 I 4 (Methode b) 1-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrrolidin als farblose Kristalle, M.p. 143 °C aus 1-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-on (J3)

J. Die Ausgangsstoffe für die Beispiele I2, I3, und I4 wurden durch

a) Methylierung eines entsprechenden N-Formanilids, oder

55 b) basische Cyclisierung eines entsprechenden N-Bromanilids wie folgt hergestellt:

J 1 (Methode a) N-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-N-methyl-formamid als farbloses viskoses Öl aus N-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-formamid (K1)

MS: $m/e = 183 (M)^{+}$, 140

IR (Flm): 1683, 1624, 1587, 1516, 1289, 1160 cm^{-1}
 J 2 (Methode b) 1-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-piperidin-2-on als farblose Kristalle, M.p.: 92 ° C aus 5-Bromo-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-valeriansäureamid (K2)
 J 3 (Methode b) 1-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-on als hellgelbes viskoses Oel aus 4-Bromo-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-butyramid (K3)
 5 MS: m/e = 209 (M)⁺, 154
 IR (Flm): 1700, 1624, 1588, 1516, 1287, 1158 cm^{-1}

K. Die Ausgangsstoffe für die Beispiele J wurden hergestellt durch

10 a) Formylierung eines entsprechenden Anilins; oder
 b) Acylierung eines entsprechenden Anilins :
 K 1 (Methode a) N-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-formamid, farblose Kristalle, aus 2-Fluoro-4-methoxyanilin
 MS: m/e = 169 (M)⁺, 126
 15 IR (KBr): 1658, 1646, 1621, 1590, 1525, 1460, 1429, 1390, 1300, 1223, 1180, 1110, 1035, 872, 802 cm^{-1}
 K 2 (Methode b) 5-Bromo-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-valeriansäureamid, farblose Kristalle, M.p. 99 ° C aus 2-Fluoro-4-methoxyanilin und 5-Bromvaleriansäure
 K 3 (Methode b) 4-Bromo-N-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-butyramid, farblose Kristalle, Mp 88 ° C aus 2-Fluoro-4-methoxyanilin und 4-Brombuttersäure

20 L. Die in Beispiel B, Methode b) eingesetzten Aldehyde wurden nach dem Verfahren von Beispiel D wie folgt hergestellt:

25 L 1 4-(3-Methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)benzaldehyd (aus (4-Hydroxymethyl-phenyl)-(3-methoxymethoxy-naphthalen-2-yl)-methanon (M1))
 L 2 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzaldehyd aus (RS)-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-phenyl)-methanol (M2)
 L 3 4-(3-Methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzaldehyd aus (RS)-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-methanol (M3)
 30 L 4 4-(7-Methoxymethoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylcarbonyl)-benzaldehyd aus (RS)-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-(7-methoxymethoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methanol (M4)
 L 5 (RS)-4-[5-(1-methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzoyl]-benzaldehyd aus (SR)-(4-hydroxymethyl-phenyl)-[5-[(RS) und (SR)-1-methoxyethyl]-2-methoxymethoxyphenyl]-methanol (M5)
 L 6 4-(5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzaldehyd aus (RS)-1-[3-[(RS) und (SR)-Hydroxy-(4-hydroxymethyl-phenyl)-methyl]-4-methoxymethoxy-phenyl]-ethanol (M6)
 35 L 7 4-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzaldehyd aus (RS)-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-phenyl)-(4-hydroxymethyl-phenyl)-methanol (M7)

M. Die in Beispiel L eingesetzten Verbindungen wurden hergestellt durch

40 a) O-Desilylierung von Verbindungen aus Beispiel N; oder
 b) nucleophile Addition des Li-Salzes von 4-Brombenzylalkohol an die Verbindungen von Beispiel O oder entsprechende bekannte Verbindungen; oder
 c) Oxidation von Verbindungen von Beispiel N und anschließende O-Desilylierung.
 45 Die folgenden Verbindungen wurden so hergestellt:
 M 1 (Methode a) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-(3-methoxymethoxy-naphthalen-2-yl)-methanon aus [4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-(3-methoxymethoxy-naphthalen-2-yl)-methanon (N1)
 M 2 (Methode b) (RS)-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-phenyl)-methanol aus 5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzaldehyd.
 50 M 3 (Methode a) (RS)-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-methanol aus (RS)-[4-(tert-butyl-dimethylsilanyloxymethyl)-phenyl]-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-methanol (N2)
 M 4 (Methode b) (RS)-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-(7-methoxymethoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-methanol aus 7-methoxymethoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyd (O1)
 55 M 5 (Methode b) (SR)-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-[5-[(RS) und (SR)-1-methoxyethyl]-2-methoxymethoxyphenyl]-methanol aus (RS)-5-(1-methoxy-ethyl)-2-methoxymethoxy-benzaldehyd (O2)
 M 6 (Methode a) (RS)-1-[3-[(RS) und (SR)-Hydroxy-(4-hydroxymethyl-phenyl)-methyl]-4-methoxymethoxyphenyl]-ethanol aus (RS)-[5-[(RS) und (SR)-1-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-methoxymethoxyphe-

nyl)-(4-hydroxymethyl-phenyl)-methanol (N3)

M 7 (Methode a) (RS)-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-phenyl)-(4-hydroxymethyl)-phenyl)-methanol aus (RS)-[4-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)-phenyl][2-fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-phenyl]-methanol (N4)

5 M 8 (Methode c) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-phenyl)-methanol aus (RS)-[4-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-phenyl]-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-phenyl)-methanol (N5)

N. Die in Beispiel M bei den Methoden a) und c) eingesetzten Verbindungen wurden hergestellt durch

- 10 a) nucleophile Addition von lithiertem [(4-Bromobenzyl)oxy]-tert-butyldimethylsilan an 3-Ethoxymethoxy-naphthalin-2-carbonsäuremethyl ester; oder
 b) nucleophile Addition des in a) verwendeten Li-Reagenzes an Verbindungen von Beispiel O oder entsprechende bekannte Verbindungen; oder
 15 c) nucleophile Addition von lithiertem 4-Brombenzylalkohol an Verbindungen von Beispiel O; oder
 d) nucleophile Addition von Verbindungen von Beispiel 53 an (4-Formylbenzyl)oxy]tert-butyldimethylsilan

Die folgenden Verbindungen wurden so hergestellt:

N 1 (Methode a) [4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-(3-methoxymethoxy-naphthalen-2-yl)-methanol aus [(4-Bromobenzyl)oxy]tert-butyldimethylsilan und 3-Methoxymethoxy-naphthalin-2-carbonsäure-methylester.

20 N 2 (Methode b) (RS)-[4-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-phenyl]-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-methanol aus 3-Methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbaldehyd (O3)

N 3 (Methode c) (RS)-[5-[(RS) and (SR)-1-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-methoxymethoxyphenyl]-(4-hydroxymethyl-phenyl)-methanol aus (RS)-5-[(1-tert-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-2-methoxymethoxy-benzaldehyd (O4)

25 N 4 (Methode d) (RS)-[4-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-phenyl]-(2-fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-phenyl)-methanol aus 2-Fluoro-4-methoxymethoxy-1-(1-methylethyl)benzol und (4-Formylbenzyl)-oxy]tert-butyldimethylsilan

30 N 5 (Methode b) (RS)-[4-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-phenyl]-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-phenyl)-methanol aus 5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzaldehyd

O. Die in Beispiel M und N eingesetzten Verbindungen wurden hergestellt durch

- a) Methoxymethylierung bekannter Phenole; oder
 35 b) Oxidation von Verbindungen Beispiel P
 Die folgenden Verbindungen wurden so hergestellt:

O 1 (Methode a) 7-Methoxymethoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyd (aus 7-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyd

40 O 2 (Methode b) 5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzaldehyde aus (RS)-[5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-phenyl]-methanol (P1)

O 3 (Methode a) 3-Methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbaldehyd aus 3-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbaldehyd

O 4 (Methode b) (RS)-5-[(1-tert Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-2-methoxymethoxy-benzaldehyd aus (RS)-5-[(1-tert Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-methoxymethoxy-phenyl]methanol (P2)

45 Die in N 4 eingesetzten Ausgangsstoffe wurden wie folgt hergestellt:

a) 2-Fluor-4-hydroxy-acetophenon wurde mit Chlormethyl-methylether in Gegenwart von NaH zu 2-Fluor-4-methoxymethoxy-acetophenon umgesetzt, das mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in einer Wittig-Reaktion 2-Fluor-4-methoxymethoxy-1-(1-methylvinyl)benzol lieferte. Hydrierung über Pd/C lieferte 2-Fluor-4-methoxymethoxy-1-(1-methylethyl)benzol.

50 b) [4-(Formylbenzyl)oxy]tert.-butyldimethylsilan wurde durch Formylierung von [(4-Brombenzyl)oxy]tert.-butyldimethylsilan mit BuLi/Dimethylformamid bei -78°C erhalten.

P. Die in Beispiel O2 und O4 eingesetzten Verbindungen wurden durch Reduktion von Verbindungen von Beispiel Q hergestellt:

55 P 1 (RS)-[5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-phenyl]-methanol aus (RS)-5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxybenzoesäuremethylester (Q2)

P 2 (RS)-5-[(1-tert Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-methoxymethoxy-phenyl]methanol aus (RS)-5-[(1-tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-methoxymethoxy-benzoessäuremethylester (Q1)

Q. Die Verbindungen P1 und P2 wurden wie folgt hergestellt:

5

5-Acetyl-2-hydroxybenzoessäuremethylester wurde in 5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoessäuremethylester übergeführt, aus dem durch Reduktion mit Natriumborhydrid der (RS)-5-(1-Hydroxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzoessäuremethylester erhalten wurde. Daraus wurden durch O-Silylierung

Q 1 (RS)-5-[(1-tert-Butyl-diniethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-methoxymethoxy-benzoessäuremethylester und durch O-Alkylierung

Q 2 (RS)-5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzoessäuremethylester erhalten.

R. Die in Beispiel B eingesetzten Verbindungen wurden hergestellt durch Acylierung von tert-Butyl-(3R,4R)-4-benzyloxy-azepan-1-carboxylat (S) mit bekannten oder in an sich bekannter Weise hergestellten aktivierten Carbonsäuren.

Die folgenden Verbindungen wurden so hergestellt:

R 1 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester aus 4-(Methoxymethoxy)benzoessäure;

R 2 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-[4-[dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)siloxy]-benzoylamino]azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses Öl aus 4-[Dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)siloxy] benzoessäure
IMS: 583(M + H)⁺, 527, 483, 263

IR: 3343, 1693, 1663, 1605, 1534, 1491, 1416, 1243, 1165, 1148, 1072, 996, 737, 698cm⁻¹

R 3 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses viskoses Öl aus 3-Methoxy-4-methoxymethoxy benzoessäure

R 4 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester aus 5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoessäure

R 5 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-[4-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-benzoylamino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester aus 4-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-benzoessäure

R 6 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus 3,5-Dimethoxy-4-methoxymethoxy benzoessäure

MS: 545.4 (M + H)⁺

IR (Flm): 3326, 1693, 1663, 1585, 1539, 1159, 1079 cm⁻¹

R 7 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3,5-bis-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester aus 3,5-bis(Methoxymethoxy)-2-naphthoesäure

R 8 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3,5-dimethyl-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses Öl aus 3,5-Dimethoxybenzoessäure

MS: 513.7(M + H)⁺, 457.6, 413.5

IR: 3330, 1694, 1665, 1593, 1531, 1416, 1172, 1059, 764, 699cm⁻¹

R 9 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses viskoses Öl aus 3-Methoxy-2-(methoxymethoxy) benzoessäure

MS: 515.5 (M + H)⁺

IR (Flm): 3378, 1690, 1658, 1579, 1523, 1166, 1077 cm⁻¹

R 10 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3-methoxymethoxy-naphthalen-2-ylcarbonyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (Ro-48-4163) aus 3-Methoxymethoxy-2-naphthalin-2-carbonsäure

R 11 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus 4-Methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoessäure

MS: 527.6 (M + H)⁺

IR (KBr): 3326, 1694, 1638, 1597, 1524, 1156, 1065 cm⁻¹

R 12 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus 4-Methoxymethoxy-3,5-bis-(1-methylethyl) benzoessäure

MS: 569.9 (M + H)⁺

IR (Flm): 3330, 1695, 1664, 1663, 1531, 1162, 1070 cm⁻¹

R 13 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3,4,5-trimethoxy-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloses Pulver aus 3,4,5-trimethoxy-benzoessäure

MS: 519.4(M + H)⁺ 441.4, 397.

IR: 3273, 1696, 1664, 1632, 1584, 1542, 1416, 1234, 1128, 736, 697cm⁻¹

- R 14 (3R,4R)-Benzyloxy-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus 4-Methoxymethoxy-3,5-dimethylbenzoesäure
MS: 511.8 (M + H)⁺
IR (Flm): 3342, 1693, 1665, 1602, 1530, 1161, 1072 cm⁻¹
- 5 R 15 (3R,4R)-3-(3-Acetyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-benzyloxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum aus 3-Acetyl-4-methoxymethoxybenzoesäure
MS: 527.5(M + H)⁺, 471.6
IR: 3334, 1680, 1663, 1603, 1535, 1487, 1415, 1165, 1086, 977, 738, 698cm⁻¹
- R 16 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3,5-diethoxy-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester, hellgelbes
10 Öl aus 3,5-Diethoxybenzoesäure
MS: 485.7(M + H)⁺, 429.5, 385.6
IR: 3334, 1737, 1665, 1595, 1532, 1419, 1363, 1158, 1066, 765, 700cm⁻¹
- R 17 (3R,4R)-Benzyloxy-3-(3,5-diethyl-4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Schaum, aus 3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy benzoesäure
15 [MS: 541.5 (M + H)⁺
IR (Flm): 3335, 1694, 1665, 1604, 1532, 1162, 1074 cm⁻¹
- R 18 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3-tert-butyl-4-hydroxy-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Pulver, aus 3-(1,1-Dimethylethyl)-4-hydroxy-benzoesäure
MS: 513.4(M-H)⁻
20 IR: 3324, 1665, 1637, 1601, 1551, 1417, 1272, 1156, 735, 697cm⁻¹
- R 19 (3R,4R)-4-benzyloxy-3-(3-isopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Öl, aus 4-Methoxymethoxy-2-(1-methylethyl)benzoesäure
MS: 527.5(M + H)⁺, 471.5, 427.4
IR: 3346, 2960, 1695, 1665, 1604, 1537, 1500, 1259, 1165, 1100, 909cm⁻¹
- 25 R 20 (3R,4R)-4-Benzyloxy-3-(3-sec-butyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Öl, aus 4-methoxymethoxy-2-(1-methylpropyl)benzoesäure
MS: 541.5(M + H)⁺, 485.5, 441.5
IR: 3341, 1694, 1663, 1605, 1534, 1491, 1416, 1241, 1165, 1150, 1074, 996, 736, 698cm⁻¹

- 30 S. Das in Beispiel (R) eingesetzte tert-Butyl (3R,4R)-3-Amino-4-benzyloxy-azepan-1-carboxylat wurde wie folgt hergestellt:

Ethyl-2,3,6-trideoxy-alpha-D-erythrohexopyranosid wurde mit p-Toluol-sulfochlorid zu Ethyl 6-O-(p-tolyl-sulfonyl)-2,3-dideoxy-alpha-D-erythrohexopyranosid umgesetzt. Durch Reaktion mit Natriumazid wurde dar-
35 aus das Ethyl 6-Azido-2,3,6-trideoxy-alpha-D-erythrohexopyranosid und daraus mit 4-Nitrobenzoesäure unter Mitsunobu-Bedingungen das Ethyl 6-Azido-2,3,6-trideoxy-4-O(4-nitrobenzoyl)-alpha-D-threo-
hexopyranosid erhalten. Basische Hydrolyse der letzteren Verbindung lieferte Ethyl 6-Azido-2,3,6-trideoxy-alpha-D-galaktopyranosid, das durch Benzylierung und anschließende saure Hydrolyse in 6-Azido-
5-O-benzyl-2,3,6-trideoxy-D-galactopyranose übergeführt wurde. Katalytische Hydrierung
40 (PtO/Raumtemperatur) und nachfolgende Umsetzung mit bis-tert-Butylcarbonat lieferte tert Butyl (3S,4R)-4-(benzyloxy)-hexahydro-3-hydroxy-1H-azepin-1-carboxylat. Acylierung unter Mitsunobu-Bedingungen zu tert Butyl (3S,4R)-4-(benzyloxy)-hexahydro-3-O-(4-nitrobenzoyl)-1H-azepin-1-carboxylat, basische Hydrolyse und Umsetzung mit Hydrazinsäure unter Mitsunobu-Bedingungen lieferte das tert-Butyl (3R,4R)-3-Azido-4-(benzyloxy)-hexahydro-1H-azepin-1-carboxylat, aus dem durch Hydrierung (Pd/C) das in Beispiel S einge-
45 setzte Amin erhalten wurde.

T. Die in den Beispielen 65-67 eingesetzten Verbindungen wurden hergestellt aus Verbindungen der Beispiele A durch

- 50 a) Hydrierung einer Benzylgruppe; oder
b) Desilylierung.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

- T 1 (Methode a) (3R,4R)-3-(5-Fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepin-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Schaum, aus (3R,4R)-3-(2-Benzyloxy-5-fluoro-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepin-1-carbonsäure-tert-butylester (letztere Verbindung hergestellt aus (B23) und (C7));
55 T 2 (Methode b)(3R,4R)-4-[3,5-Difluoro-4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (Ro-47-2629), hellgelber Schaum, aus

(3R,4R)-4-[(3,5-Difluoro-4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-[4-[dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)-silanyloxy]-benzoylamino]-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (A1)
 T 3 (Methode b) (3R,4R)-3-(4-Hydroxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-methylthio-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester, gelber Schaum, aus (3R,4R)-4-[4-(2-Methoxymethoxy-5-methylthio-benzoyl)-benzoyloxy]-3-[4-[dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)siloxy]-benzoylamino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 665.4(M + H)⁺, 609.4
 IR: 3391, 1720, 1666, 1609, 1505, 1277, 1158, 1105, 983, 848cm⁻¹

- 10 U. Die in den Beispielen 68-76 eingesetzten Verbindungen wurden durch Reduktion eines Azids zum Amin und Acylierung mit bekannten aktivierten Benzoessäurederivaten hergestellt.

Auf diese Weise wurden erhalten:

- U 1 (3RS,4SR)-3-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Schaum, aus
 15 (3RS,4SR)-3-Azido-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (V1) und 4-Methoxymethoxy-3,5-dimethylbenzoessäure
 U 2 (3RS,4RS)-3-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Schaum aus (3RS,4RS)-3-Azido-
 20 4-[4-(5-methoxy-3-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (V2) und 4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoessäure
 U 3 (3RS,4RS)-3-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Schaum, aus (3RS,4RS)-3-Azido-4-[4-(5-methoxy-3-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (V2) und 4-Me-
 25 thoxymethoxy-benzoessäure
 U 4 (3RS,4RS)-3-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester aus (3RS,4RS)-3-Azido-4-[4-(2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (V3) und 4-Methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoessäure
 30 U 5 (3RS,4RS)-3-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-pyridin-4-ylcarbonylamino-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (Ro-48-4206), farbloser Schaum, aus (3RS,4RS)-3-Azido-4-[4-(2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (V3), aus Isonicotinsäure
 U 6 (3RS,4RS)-3-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloser Schaum, aus (3RS,4RS)-3-Azido-4-[4-(2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (V3) und 4-Methoxymethoxy-benzoessäure
 35 4-methoxymethoxy-benzoessäure
 U 7 (3RS,4RS)-3-[4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester aus (3RS,4RS)-3-Azido-4-[4-(6-methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (V4) und 4-Methoxymethoxy-benzoessäure
 40 U 8 (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloses Öl, aus (3R,4R)-3-Azido-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (W) und 4-methoxymethoxy-benzoessäure
 45 U 9 (3R,4R)-3-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester, farbloses Öl, aus (3R,4R)-3-Azido-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (W) und 5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoessäure
 50

V. Die in den Beispielen (U1) bis (U7) eingesetzten Azide wurden hergestellt durch Veresterung der Alkoholgruppe des (3RS,4RS)-3-azido-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylesters mit einer Säure der Beispiele (C)

- 55 a) unter Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion; oder
 b) unter Aktivierung durch Sulfonylchlorid oder Carbodiimide.
 Die folgenden Verbindungen wurden so hergestellt:

V 1 (Methode a) (3RS,4SR)-3-Azido-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester aus 4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

V 2 (Methode b) (3RS,4RS)-3-Azido-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester aus 4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C7)

5 V 3 (Methode b) (3RS,4RS)-3-Azido-4-[4-(2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester aus 4-(2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoesäure (C3).

V 4 (Methode b) (3RS,4RS)-3-Azido-4-[4-(6-methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester aus 4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäure (C17).

10 W. Die in Beispiel (U8) und (U9) eingesetzte Verbindung (W) wurde aus tert-Butyl(3R,4R)-3-Azido-4-(benzyloxy)-hexahydro-1H-azepin-1-carboxylat (siehe Beispiel (S) durch Debenzylierung mit Trifluoressigsäure zu (3R,4R)-3-azido-4-hydroxy-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester und O-Alkylierung dieser Verbindung mit (4-Bromomethyl-phenyl)-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-phenyl)-methanon erhalten. Letztere Verbindung wurde durch Bromierung von (4-Hydroxymethyl-phenyl)-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-phenyl)-methanon (M8) erhalten.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch anwendbaren Salze sind Proteinkinase-Hemmer; sie hemmen zelluläre Prozesse, wie Zellproliferation und -sekretion und können zur Kontrolle oder Verhütung von durch Proteinkinasen mediierten Erkrankungen verwendet werden, beispielsweise von entzündlichen Erkrankungen wie Arthritis, Immunerkrankungen, Psoriasis, Kontaktdermatitis, in Verbindung mit Organtransplantationen, wie auch in der Onkologie. Sie hemmen Zellinfektionen mit HIV (human immunodeficiency virus) oder Epstein-Bart Virus und sind daher zur Behandlung von AIDS und infektiöser Mononucleose geeignet. Die erfindungsgemässen Verbindungen hemmen weiterhin die Kontraktion der glatten Muskulatur und können daher bei cardiovasculären und bronchopulmonären Erkrankungen eingesetzt werden. Ferner sind sie bei der Asthmatherapie von Wert. Die erfindungsgemässen Verbindungen hemmen auch die Blutplättchenaggregation und können zur Kontrolle oder Verhütung von Thrombosen verwendet werden. Weiterhin hemmen sie die Freisetzung von Mediatoren aktivierter Neutrophiler und können daher zur Kontrolle ischämischer Schäden, z.B. in Herz oder Hirn verwendet werden. Ferner hemmen sie die durch erhöhte Glucosespiegel verursachte Neurotoxizität und sind daher bei der Behandlung diabetischer Komplikationen von Wert. Schliesslich stimulieren die erfindungsgemässen Verbindungen, insbesondere der 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester das Haarwachstum und können daher zur Verhütung oder Unterdrückung von Haarausfall eingesetzt werden.

In vielen Zellfunktionen spielen Proteinkinasen eine wichtige Rolle als Signaltransmitter. Neben Tyrosinkinasen sind Serin/Threoninkinasen wie Proteinkinase C (PKC) und cyclische AMP-abhängige Proteinkinase (PKA) Schlüsselenzyme in der Signalübermittlungskette von der Zellmembran zum Zellkern.

Die erfindungsgemässen Verbindungen hemmen Serin/Proteinkinasen wie PKC und PKA sowohl als isolierte Enzyme wie auch in der Zelle. Sie hemmen daher wichtige Zellfunktionen wie oben erwähnt, insbesondere die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphocyten und die Proliferation von Keratinocyten.

40 Hemmstoffe der T-Zell-Aktivierung können als Immunsuppressiva zur Anwendung bei Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis und anderen entzündlichen Hauterkrankungen (atopisches Ekzem, Kontakt-ekzem), bei Autoimmunerkrankungen, Transplantationen und immunmediierter Alopezie eingesetzt werden.

Hemmstoffe der Keratinocytenproliferation sind zur Anwendung bei Hauterkrankungen mit einer hyperproliferativen Komponente in der Epidermis, insbesondere Psoriasis, von Wert. Hemmstoffe der Zellproliferation können in der Onkologie Anwendung finden.

45 Die oben erwähnten Aktivitäten können mittels der nachstehend beschriebenen Versuchsanordnungen beobachtet werden:

A: Hemmung der Protein Kinase C (PKC) (isoliertes Enzym):

50

Protein Kinase C (PKC)-Aktivität wird bestimmt durch Messung des Transfers von ^{32}P -markiertem Phosphat von ^{32}P - γ -ATP (10 μM) auf Histon H1 (200 $\mu\text{g/ml}$) als Substrat. Als Enzymquelle wird partiell gereinigte PKC aus Schweinehirn verwendet [DEAE-Chromatographie nach der Methode von U. Kikkawa et al. (Methods Enzymol. 99, 288, 1983)]. Aktivierung der PKC erfolgt durch Phospholipidvesikel, die durch 55 Ultraschallbehandlung von einer Mischung aus 0.05 ml Phosphatidylserin (10 mg/ml) und 0.005 ml Diolein (10 mg/ml) in 5 ml Tris-HCl-Puffer (20 mM, pH 7.4) hergestellt werden. Die Testsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO)/Puffer im Konzentrationsbereich 0.001 - 100 μM eingesetzt. Der Test wird durch die Zugabe von Enzym gestartet; nach 2 Minuten Inkubation bei 32 °C wird die Reaktion durch Zugabe von

20%-iger Trichloressigsäure (mit 1% SDS und 1% Natrium-pyrophosphat) abgestoppt. Das präzipitierte radioaktive Histon-Protein wird durch Filtration über Nitrocellulose-Membranen von überschüssigem ATP abgetrennt und die Radioaktivität auf dem Filter im Szintillationszähler gemessen. Die Hemmwirkung der Testsubstanz wird als mikromolare Konzentration angegeben, die nötig ist, die PKC-Aktivität um 50% zu reduzieren (IC_{50} [μM]).

B: Hemmung der cAMP-abhängigen Protein Kinase (PKA):

PKA-Aktivität wird bestimmt durch Messung des Transfers von ^{32}P -markiertem Phosphat von ^{32}P - γ -ATP (10 μM) auf Histon H1 (333 $\mu g/ml$) als Substrat. Als Enzymquelle wird partiell gereinigte PKA aus Schweinehirn verwendet [DEAE-Chromatographie nach der Methode von U. Kikkawa et al. (Methods Enzymol. 99, 288, 1983)]. Aktivierung der PKA erfolgt durch zyklisches AMP (2 μM) in Tris-HCl-Puffer (20 mM, pH 7.4). Die Testsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO)/Puffer im Konzentrationsbereich 0.001 - 100 μM eingesetzt. Der Test wird durch die Zugabe von Enzym gestartet; nach 2 Minuten Inkubation bei 32 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 20%-iger Trichloressigsäure (mit 1% SDS und 1% Natriumpyrophosphat) abgestoppt. Das präzipitierte radioaktive Histon-Protein wird durch Filtration über Nitrocellulose-Membranen von überschüssigem ATP abgetrennt und die Radioaktivität auf dem Filter im Szintillationszähler gemessen. Die Hemmwirkung der Testsubstanz wird als mikromolare Konzentration angegeben, die nötig ist, die PKA-Aktivität um 50% zu reduzieren (IC_{50} [μM]).

C: Hemmung der Protein Kinase C (PKC) (in der Zelle):

Die intrazelluläre Protein Kinase C (PKC)-Aktivität wird in 3T3-Fibroblasten bestimmt durch Messung der Phosphorylierung eines PKC-spezifischen Substrats, dem 80 kD-MARCKS-Protein (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate). Hierbei wird zunächst das endogene ATP durch 4-stündige Inkubation der Zellen mit 80-200 $\mu Ci/ml$ anorganischem ^{32}P -markiertem Phosphat bei 37 °C markiert. Dann erfolgt die Aktivierung der PKC durch Phorbol ester (Tetradecanoyl-phorbol 13-acetat (TPA); 100 nM). Die Testsubstanzen werden 15 Minuten vor TPA in Dimethylsulfoxid (DMSO)/Puffer im Konzentrationsbereich 0.1 - 100 μM eingesetzt. Nach 15 Minuten Inkubation bei 37 °C wird die Reaktion durch Entfernen des Mediums abgestoppt und die Zellen durch Zugabe von 1% Triton X-100 in Phosphatpuffer lysiert. Der Zelleextrakt wird einer Hitzebehandlung (20 Minuten bei 90 °C) unterzogen und anschliessend zentrifugiert, wobei das MARCKS-Protein gelöst im Überstand verbleibt. Dieser wird dann mittels diskontinuierlicher, eindimensionaler SDS-Gelelektrophorese aufgetrennt und die Radioaktivität in der 80 kD-Proteinbande mittels Phosphorimager gemessen. Die Hemmwirkung der Testsubstanz wird als mikromolare Konzentration angegeben, die nötig ist, die PKC-Aktivität im Vergleich zu Kontrollproben ohne Inhibitor um 50% zu reduzieren (IC_{50} [μM]).

D: Hemmung der T-Lymphozyten-Proliferation:

Menschliche mononukleäre Zellen werden aus venösem Blut gesunder Spender isoliert und eine Suspension von 5×10^5 Zellen/ml in RPMI 1640 Medium, das 10% FCS enthält, hergestellt. Die Zellen werden mit 1 $\mu g/ml$ T-Zell-spezifischem Mitogen Phytohemmagglutinin (PHA) stimuliert. Je 200 μl Zellsuspension werden in Mikrotiterplatten mit den Testsubstanzen in Reihenverdünnungen im Konzentrationsbereich 0.03 - 10 μM versetzt. Die Zellproliferation wird am 3. und 4. Tag gemessen durch Inkubation mit 1 μCi [3H]Thymidin während der letzten 6 Stunden des jeweiligen Tages. Die aufgenommene Radioaktivität wird mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen.

E. Hemmung der Keratinozyten-Proliferation:

a) HaCaT-Zellen (immortalisierte humane Zelllinie):

HaCaT-Zellkultur erfolgt in Medium DMEM/F12 (Mischungsverhältnis 3/1), welches Serum (FCS, 5%), epidermalen Wachstumsfaktor (EGF), Hydrocortison, Cholera-Toxin, Insulin, L-Glutamin und Penicillin/Streptomycin enthält. In Mikrotiterplatten werden 5000 Zellen in 0.2 ml Medium pro Loch eingesetzt. Die Testsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO)/Medium verdünnt und im Konzentrationsbereich 0.01 - 10 μM beim Start der Kultur eingesetzt. Die Zellen werden dann 48 Stunden bei 37 °C inkubiert; während der letzten 6 Stunden wird radioaktives [3H]Thymidin zugegeben. Nach dem Ablösen der Zellen mit Trypsin wird inkorporierte Radioaktivität im Szintillationszähler gemessen. Die Hemmwirkung der Testsubstanz wird

als mikromolare Konzentration angegeben, die nötig ist, die Thymidin-Einbaurrate um 50% zu reduzieren (IC_{50} [μM]).

b) primäre Keratinozyten:

Keratinozyten, isoliert aus humaner Vorhaut, werden in Primärkultur bis zur Passage 7 verwendet. Die Kultur- und Testbedingungen sind identisch mit denen der HaCaT-Zellen mit Ausnahme der Verwendung von 10000 Zellen pro Loch.

Die mit typischen Verbindungen der Formel I in diesen Versuchsanordnungen erhaltenen Resultate sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle

Verbindung von Beispiel	Versuchsanordnung*				
	A	B	C	D	E
20	0,011	0,015	0,34	0,1-6	a:3-10
25	0,040	0,014	0,8	1	
41	0,040	0,013	>1	0,3	
57	0,867	0,005	2,0		a: 0,3-0,6 b: 0,6
60	1,2	0,009	2,7	2-5	a: 0,3-0,5 b: 0,3-6

* die Versuchsdaten geben die jeweilige IC_{50} [μM] an

Die Verbindungen der Formel I und deren Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Anwendung finden.

Die Mittel können enteral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Für die enterale Applikation eignen sich z.B. Mittel in Form von Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupen, Suspensionen, Lösungen und Suppositorien. Für die parenterale Applikation sind Mittel in Form von Infusions- oder Injektionslösungen geeignet.

Die Dosierungen, in denen die Präparate verabreicht werden, können je nach Anwendungsart und Anwendungsweg sowie nach den Bedürfnissen der Patienten variieren.

Bei oraler Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen kommen beim Erwachsenen Dosierungen von etwa 0,1-100 mg/kg, vorzugsweise 0,5-50 mg/kg pro Tag in Betracht.

Die Präparate können in einer oder mehreren Dosierungen verabreicht werden. Eine bevorzugte Darreichungsform sind Kapseln mit einem Gehalt von ca. 5-500 mg Wirkstoff.

Die Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granulate z.B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln enthalten. Flüssige Präparate können beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich ein Füllmaterial oder Verdickungsmittel enthalten. Des weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen Stoffen, z.B. aus Wasser, Gelatine, Milchsucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gummi arabicum, Polyalkylenglykolen und dergleichen bestehen. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch sind.

Zur topischen Anwendung werden die Wirkstoffe zweckmässig in Form von Salben, Tinkturen, Crèmen, Lösungen, Lotionen, Sprays, Suspensionen und dergleichen verwendet. Bevorzugt sind Salben und Crèmen sowie Lösungen. Diese zur topischen Anwendung bestimmten Präparate können dadurch hergestellt werden, dass man die Verfahrensprodukte als wirksamen Bestandteil nichttoxischen, inerten, für topische Behandlung geeigneten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zumischt.

Für die topische Anwendung sind zweckmässig ca. 0,1-5%ige, vorzugsweise 0,3-2%ige Lösungen, sowie ca. 0,1-5%ige, vorzugsweise ca. 0,3-2%ige Salben und Crèmen geeignet.

Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxydationsmittel, z.B. Tocopherol, N-Methyl- γ -tocopheramin sowie t-Butyl-Hydroxyanisol oder t-Butyl-Hydroxytoluol beigemischt sein.

5 Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter.

Beispiel 1

639.7mg (3R,4R)-4-[4-(2-Fluor-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester wurde in 9 ml Dimethoxyethan und 9 ml Isopropanol gelöst und nach Kühlen auf 0°C langsam mit HCl-Gas gesättigt und 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Das Lösungsmittel wurde vollständig unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt mit Diethylether verrieben. Die erhaltene Suspension wurde mehrere Stunden gerührt; das Lösungsmittel dekantiert und das Rühren nach Zusatz eines weiteren Anteils von frischem Lösungsmittel über Nacht
15 fortgesetzt. Das Produkt wurde abfiltriert, mehrmals mit Diethylether gewaschen und bei 0.1 mbar und 50°C getrocknet. Man erhielt 479 mg 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver.

MS: m/e = 523.1 (M + H)⁺

IR (KBr): 1720, 1638, 1607 cm⁻¹

20 In analoger Weise wurden die Verbindungen der Beispiele 2 - 76 erhalten :

Beispiel 2

4-(2-Fluor-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-benzoylamino)-
25 azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluor-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)benzoyloxy]-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: m/e = 553.3 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1641, 1600 cm⁻¹

30

Beispiel 3

4-(2-Fluor-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluor-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: m/e = 583.2 (M + H)⁺

IR (KBr): 1720, 1642, 1605 cm⁻¹

40 Beispiel 4

4-(2-Fluor-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-dihydroxy-naphthalen-2-ylcarbonylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluor-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-bis-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: 589.5 (M + H)⁺

IR: 3392, 3269, 1722, 1655, 1622, 1573, 1530, 1501 cm⁻¹

Beispiel 5

4-(3-Hydroxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid(1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3,5-Dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(3-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

55 MS: 585,3 (M + H)⁺

IR: 3413, 2778, 1721, 1642, 1599, 1540, 1505 cm⁻¹

Beispiel 6

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3,5-Dimethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 5 MS: 549.4(M + H)⁺
 IR: 3421, 1721 1636, 1594, 1273, 1042, 838cm⁻¹

Beispiel 7

10 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(2-hydroxy-3-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 15 MS: m/e = 553.4 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1722, 1642, 1586 cm⁻¹

Beispiel 8

20 3-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-((3-hydroxy-naphtalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3-methoxymethoxy-naphthalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS
 25 IR

Beispiel 9

30 3-(3-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalin-2-ylcarbonyl)-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS
 IR

Beispiel 10

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 40 MS: 565.3(M-H)⁻
 IR: 3405, 1722 1644, 1593, 1275, 1157, 1018, 821cm⁻¹

Beispiel 11

45 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: m/e = 565 (M + H)⁺
 50 IR (KBr): 1722, 1639 cm⁻¹

Beispiel 12

4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 55 MS: m/e = 553 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1723, 1632 cm⁻¹

Beispiel 13

4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-diisopropyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 5 MS: m/e = 595.5 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1719, 1632, 1602 cm⁻¹

10 Beispiel 14

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,4,5-trimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,4,5-trimethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 15 MS: 579.4(M + H)⁺, 307.3
 IR: 3425, 1717 1635, 1585, 1500, 1276, 1126, 837cm⁻¹

Beispiel 15

20 4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als lachsrosa Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(5-Dimethylamino-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-butylester
 MS: m/e = 518.5 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1719, 1639, 1608 cm⁻¹

25

Beispiel 16

4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als lachsrosa Pulver aus (3R,4R)-3-(3-Methoxy-4-methoxymethoxy-benzoyl-amino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 30 MS: m/e = 548.4 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1717, 1638, 1605 cm⁻¹

35 Beispiel 17

4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-diisopropyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als lachsrosa Pulver aus (3R,4R)-3-(3,5-Diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 40 MS: m/e = 602.6 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1720, 1637, 1606 cm⁻¹

Beispiel 18

45

4-(7-Hydroxy-1,4-benzodioxin-6-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 533.4 (M + H)⁺
 50 IR: 3417, 3275, 1720, 1639, 1608, 1539, 1502 cm⁻¹

Beispiel 19

4-[2-Hydroxy-5-(1-methoxy-ethyl)-benzoyl]-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als hellgelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-[5-(1-Methoxyethyl)-2-methoxymethoxy-benzoyl]-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 533.4 (M + H)⁺
 IR: 3424m 1680, 1565, 1506 cm⁻¹

Beispiel 20

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 5 MS: m/e = 549.5 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1722, 1642, 1605 cm⁻¹

10 Beispiel 21

4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als lachsrosa Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 15 MS: m/e = 544.5 (M-H)⁻
 IR (KBr): 1720, 1638, 1605 cm⁻¹

Beispiel 22

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-diisopropyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als farbloses Pulver aus 3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-diisopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 25 MS: m/e = 605.4 (M-H)⁻
 IR (KBr): 1722, 1639, 1600 cm⁻¹

Beispiel 23

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3-acetyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3-Acetyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 30 MS: 547.7(M + H)⁺
 IR: 3429, 1717 1642, 1608, 1533, 1484, 1282 ,1040, 826cm⁻¹

35 Beispiel 24

4-(6-Hydroxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(6-methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 40 MS: m/e = 539.4 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1720, 1634, 1605 cm⁻¹

Beispiel 25

4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als hellgelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 45 MS: m/e = 539.4 (M + H)⁺
 IR (KBr): 1720, 1634, 1605 cm⁻¹

Beispiel 26

4-(2,4-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 55

MS: $m/e = 539.5 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1718, 1635, 1608 cm^{-1}

Beispiel 27

5 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3,5-diethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 577.4 (M + H)⁺, 305.7, 193.5
 10 IR: 3404, 1721, 1636, 1593, 1531, 1484, 1273, 1058, 831 cm^{-1}

Beispiel 28

15 4-(4-Hydroxy-biphenyl-3-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(4-methoxymethoxy-biphenyl-3-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 551.3 (M + H)⁺
 IR: 3255, 2796, 1722, 1631, 1607, 1539, 1505 cm^{-1}

Beispiel 29

20 4-(6-Hydroxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-4-[4-(6-methoxymethoxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 25 MS: 554.5 (M + H)⁺
 IR: 3411, 1720, 1639, 1606, 1536, 1485 cm^{-1}

Beispiel 30

30 4-(5-Acetyl-2-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 517.3 (M + H)⁺
 35 IR: 3410, 1722, 1628, 1606 cm^{-1}

Beispiel 31

40 4-(2-Hydroxy-10-methyl-phenothiazin-1-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als oranges Pulver aus (3R, 4R)-3-(4-Methoxymethoxy)-benzoylamino)-4-[4-(3-methoxymethoxy-10-methyl-phenothiazin-2-ylcarbonyl)-benzoyl]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS : 610.4 (M + H)⁺
 IR : 3376, 2669, 1723, 1612, 1540, 1507, 1268, 849, 822, 755.

Beispiel 32

45 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: $m/e = 579.5 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1722, 1639, 1603 cm^{-1}

Beispiel 33

4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als hellgelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-ben-

zoylamino)-4-[4-(2,3-difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: $m/e = 567.4 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1722, 1634, 1604 cm^{-1}

5 Beispiel 34

4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als lachsrosa Pulver aus (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 10 MS: $m/e = 574.5 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1720, 1638, 1605 cm^{-1}

Beispiel 35

4-(2,4-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-3-(3,5-Diethyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2,4-difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 15 MS: $m/e = 567.4 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1722, 1636, 1603 cm^{-1}

Beispiel 36

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 25 MS: 531.2 $(M + H)^+$
 IR: 3405, 1721, 1636, 1606, 1532, 1485 cm^{-1}

30 Beispiel 37

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 35 MS: 490.4 $(M + H)^+$
 IR: 3428, 1723, 1673, 1636, 1606, 1548, 1483, 1269, 831 cm^{-1}

Beispiel 38

4-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-methyl-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 40 MS : 489.2 $(M + H)^+$.
 R : 3258, 1721, 1832, 1608, 1540, 1505, 1275, 851.

45

Beispiel 39

4-(6-Hydroxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 50 MS: 547.4 $(M + H)^+$
 IR: 3424, 2771, 1720, 1627, 1603, 1532 cm^{-1}

55 Beispiel 40

4-(2-Hydroxy-5-isopropyl-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(5-Isopropyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-

3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS : 517.2 (M + H)⁺.

IR: 3398, 1723, 1831, 1607, 1539, 1505, 1276, 840.

Anal. calc. for C₃₀H₃₂N₂O₆.HCl.H₂O (Wa 2.33) (553.055): C 65.15, H 6.01, N 5.07; found: C 65.34, H 6.08, N 4.92.

Beispiel 41

4-(6-Hydroxy-1,4-benzodioxin-1-yl-carbonyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R, 4R)-4-[4-(6-Methoxymethoxy-(1,4-benzodioxin-5-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS : 561.4 (M + H)⁺.

IR : 3421, 1720, 1632, 1606, 1740, 1268, 825.

Beispiel 42

4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: m/e = 536.4 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1631, 1607 cm⁻¹

Beispiel 43

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: m/e = 564.4 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1631, 1604 cm⁻¹

Beispiel 44

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-dimethylamino-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: m/e = 596.4 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1631, 1603 cm⁻¹

Beispiel 45

4-(5-Acetyl-2-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(5-Acetyl-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: 545 (M + H)⁺

IR: 3399, 1721, 1673, 1628, 1601 cm⁻¹

Beispiel 46

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: 508.3 (M + H)⁺

IR: 3429, 1724, 1672, 1640, 1608, 1550, 1499, 1276, 840 cm⁻¹

Beispiel 47

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3-tert-butyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3-tert-Butyl-4-hydroxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: 561.4 (M + H)⁺

IR: 3426, 1740, 1635, 1604, 1537, 1485, 1261 cm⁻¹

Beispiel 48

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3-Bromo-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3-bromo-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(2-fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: 599.2 (M-H)⁻

IR: 3416, 1722, 1642, 1601 cm⁻¹

Beispiel 49

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-isopropyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3-Isopropyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: 547.6 (M + H)⁺

IR: 3421, 1721, 1635, 1604, 1537, 1485, 1277, 832 cm⁻¹

Beispiel 50

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-sec-butyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(3-sec-Butyl-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: 561.6 (M + H)⁺

IR: 3393, 1719, 1636, 1604, 1538, 1485, 1278, 833 cm⁻¹

Beispiel 51

4-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: 563.4 (M + H)⁺

IR: 3412, 1722, 1638, 1533 cm⁻¹

Beispiel 52

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als lachsrosa Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: m/e = 562.6 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1631, 1606 cm⁻¹

Beispiel 53

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als lachsrosa Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester

MS: m/e = 590.6 (M + H)⁺

IR (KBr): 1721, 1631, 1604 cm^{-1}

Beispiel 54

- 5 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methyl-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als beiges Pulver aus (3R, 4R)-3-(4-Methoxymethoxy)-benzylamino)-4-[4-(2-fluoro-6-methoxymethoxy-3-methyl-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
MS : 505.3 (M + H)⁺
IR: 3415, 1721, 1604, 1471, 1276, 1276, 850.

10

Beispiel 55

- 4-(3-Ethyl-2-fluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als beiges Pulver aus (3R, 4R)-4-[4-(3-Ethyl-2-fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
15 MS : 549.6 (M + H)⁺
IR : 3401, 1722, 1639, 1604, 1533, 1485, 1273, 1219, 827.

Beispiel 56

20

- 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-piperidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2) als beiges Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-3-piperidin-1-yl-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
25 MS: 604.6 (M + H)⁺
IR: 1720, 1673, 1630, 1534 cm^{-1}

Beispiel 57

- 30 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
MS: m/e = 523.2 (M + H)⁺
IR (KBr): 1718, 1639, 1608 cm^{-1}

35

Beispiel 58

- 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3-methoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
40 MS: m/e = 523.3 (M + H)⁺
IR (KBr): 1721, 1634, 1617 cm^{-1}

Beispiel 59

45

- 4-[4-(2-Fluoro-6-hydroxy)-benzoyl]-benzoesäure (3R,4R)-3-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
MS: 523.1 (M + H)⁺
50 IR: 3405, 3296, 1718, 1637, 1617, 1542, 1495 cm^{-1}

Beispiel 60

- 4-(3-Hydroxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-[4-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-benzoylamino]-4-(3-methoxymethoxy-naphthalen-2-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
55 MS: 525.4 (M + H)⁺
IR: 3243, 1721, 1642, 1605, 1537, 1505 cm^{-1}

Beispiel 61

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-4-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 5 MS: $m/e = 583.2 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1721, 1639, 1604 cm^{-1}

10 Beispiel 62

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2-Fluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 15 MS: $m/e = 553.2 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1722, 1630, 1615 cm^{-1}

Beispiel 63

20 4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als hellgelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2,3-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: $m/e = 571.3 (M + H)^+$
 25 IR (KBr): 1722, 1647, 1606 cm^{-1}

Beispiel 64

30 4-(2,4-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als farbloses Pulver aus (3R,4R)-4-[4-(2,4-Difluoro-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(3,5-dimethoxy-4-methoxymethoxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: $m/e = 571.2 (M + H)^+$
 IR (KBr): 1722, 1640, 1609 cm^{-1}

35 Beispiel 65

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(5-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid(1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(5-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 40 MS: 523.2 (M + H)⁺
 IR: 3406, 1720, 1636, 1609, 1485, 1274, 1228, 826 cm^{-1}

Beispiel 66

45 3,5-Difluoro-4-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-4-[3,5-Difluoro-4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 541.3 (M + H)⁺
 50 IR: 217.1, 109.1: IR: 3411, 1729, 1636, 1609, 1484, 1223, 1035 852 cm^{-1}

Beispiel 67

4-(2-Hydroxy-5-methylthio-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(4-Hydroxy-benzoylamino)-4-[4-(2-methoxymethoxy-5-methylthio-benzoyl)-benzoyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 55 MS: 519.3 (M-H)⁻
 IR: 3403, 1721, 1627, 1606, 1540, 1277, 1017, 829 cm^{-1}

Beispiel 68

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS, 4RS)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3RS,4RS)-3-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 5 MS: 505.3 (M + H)⁺
 IR: 3387, 3269, 1728, 1638, 1606, 1533 cm⁻¹

10 Beispiel 69

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS, 4RS)-4-(4-hydroxy-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3RS,4RS)-3-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 15 MS: 477.3 (M + H)⁺
 IR: 3417, 1727, 1637, 1608 cm⁻¹

Beispiel 70

20 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS, 4SR)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3RS,4SR)-3-[4-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 505.4 (M + H)⁺
 25 IR: 3415, 1716, 1650, 1605, 1540, 1486 cm⁻¹

Beispiel 71

30 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS,4RS)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3RS,4RS)-3-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 523.4 (M + H)⁺
 IR: 3399, 2736, 1729, 1643, 1605, 1534, 1484 cm⁻¹

35

Beispiel 72

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS,4RS)-4-pyridin-4-ylcarbonylamino-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:2) als gelbes Pulver aus (3RS,4RS)-3-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-pyridin-4-ylcarbonylamino-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 40 MS: 480.3 (M + H)⁺
 IR: 3431, 1727, 1693, 1538, 1491 cm⁻¹

Beispiel 73

45

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS, 4RS)-4-(4-hydroxy-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3RS,4RS)-3-[4-(2-Fluoro-3-methoxy-6-methoxymethoxy-benzoyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 495.3 (M + H)⁺
 50 IR: 3417, 3261, 1728, 1643, 1608, 1539, 1504 cm⁻¹

Beispiel 74

4-(6-Hydroxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäure (3RS,4RS) -4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3RS,4RS)-3-[4-(6-Methoxymethoxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoyloxy]-4-(4-methoxymethoxy-benzoylamino)pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 55 MS: 519.3 (M + H)⁺

IR: 3416, 1726, 1700, 1641, 1603, 1530, 1249, 1038 cm⁻¹

Beispiel 75

5 (3R,4R)-4-hydroxy-N-[4-[4-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoyl)benzyloxy]-azepan-3-yl]-benzamid hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(4-Methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 491.3 (M + H)⁺
 IR: 3239, 1634, 1607, 1542, 1506, 1483 cm⁻¹

Beispiel 76

(3R,4R)-2-Hydroxy-N-[4-[4-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-azepan-3-yl]-5-methoxy-benzamid hydrochlorid (1:1) als gelbes Pulver aus (3R,4R)-3-(5-Methoxy-2-methoxymethoxy-benzoylamino)-4-[4-(5-methoxy-2-methoxymethoxy-benzoyl)-benzyloxy]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester
 MS: 521.5 (M + H)⁺
 IR: 3422, 2939, 1636, 1598, 1542, 1488 cm⁻¹

Beispiel 77

20 Ein Gemisch von 14 mg 4-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS,4SR)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoylamino-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (Beispiel 70), 0.01 ml Triethylamin und 37mg Formamidinsulfonsäure in 2 ml Dimethylformamid wurde 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen,
 25 beschallt und filtriert. Nach Trocknen unter vermindertem Druck wurden 8 mg 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS,4SR)-1-(amino-imino-methyl)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester als gelbes Pulver erhalten.
 MS: 547.5 (M + H)⁺

Die Beispiele A-F erläutern die Herstellung pharmazeutischer Präparate.

Beispiel A

Hartgelatinekapseln können wie folgt hergestellt werden:

Bestandteile	mg/Kapsel
1. sprühgetrocknetes Pulver enthaltend 75% Verbindung I	20
2. Natriumdioctylsulfosuccinat	0,2
3. Natriumcarboxymethylcellulose	4,8
4. mikrokristalline Cellulose	86,0
5. Talk	8,0
6. Magnesiumstearat	1,0
Total	120

45 Das sprühgetrocknete Pulver, das auf dem Wirkstoff, Gelatine und mikrokristalliner Cellulose basiert und eine mittlere Korngrösse des Wirkstoffes von <1 µ aufweist (mittels Autokorrelationsspektroskopie gemessen), wird mit einer wässrigen Lösung von Natriumcarboxymethylcellulose und Natriumdioctylsulfosuccinat befeuchtet und geknetet. Die resultierende Masse wird granuliert, getrocknet und gesiebt, und das erhaltene Granulat mit mikrokristalliner Cellulose, Talk und Magnesiumstearat vermischt. Das Pulver wird in Kapseln
 50 der Grösse 0 abgefüllt.

Beispiel B

Tabletten können wie folgt hergestellt werden:

5

Bestandteile	mg/Tablette
1. Verbindung I als feingemahlenes Pulver	20
2. Milchzucker pulv.	100
3. Maisstärke weiss	60
4. Povidone K30	8
5. Maisstärke weiss	112
6. Talk	16
7. Magnesiumstearat	4
Total	320

15

Die feingemahlene Substanz wird mit Milchzucker und einem Teil der Maisstärke gemischt. Die Mischung wird mit einer wässrigen Lösung von Povidone K30 befeuchtet und geknetet, und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit der restlichen Maisstärke, Talk und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten geeigneter Grösse verpresst.

20

Beispiel C

Weichgelatinekapseln können wie folgt hergestellt werden:

25

Bestandteile	mg/Kapsel
1. Verbindung I	5
2. Triglycerid	450
Total	455

30

10 g Verbindung I werden unter Rühren, Inertbegasung und Lichtschutz in 90 g mittelkettigem Triglycerid gelöst. Diese Lösung wird als Kapselfüllmasse zu Weichgelatinekapseln à 5 mg Wirkstoff verarbeitet.

35

Beispiel D

Eine Crème kann aus den nachstehend aufgeführten Inhaltsstoffen in an sich bekannter Weise hergestellt werden:

40

	Gew.-%
Verbindung der Formel I	0,1-5
Cetylalkohol	5,25-8,75
Arlacel 165 (Glyceryl/PEG 100-stearat)	3,75-6,25
Miglyol 818 (Capryl-/Caprin-/Linolsäure triglycerid)	11,25-18,75
Sorbit-Lösung	3,75-6,25
EDTA-Na ₂	0,075-0,125
Carbopol 934P (Carbomer 934P)	0,15-0,25
butyliertes Hydroxyanisol	0,0375-0,0625
Methylparaben	0,135-0,225
Propylparaben	0,0375-0,0625
NaOH (10% solution)	0,15-0,25
Wasser q.s.	100,00

55

Beispiel E

Ein Gel kann aus den nachstehend aufgeführten Inhaltsstoffen in an sich bekannter Weise hergestellt werden:

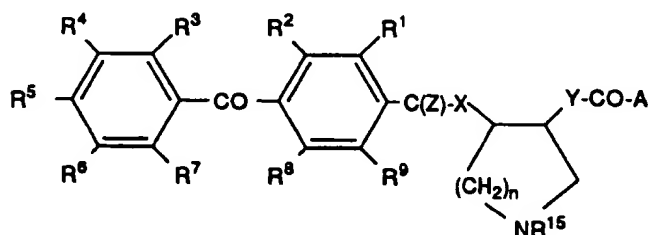
	Gew.-%
Verbindung der Formel I	0,1-5
Pluronic L 101 (Poloxamer 331)	10,00
Aerosil 200 (Siliciumdioxid)	8,00
PCL Liquid (Fettsäureester	15,00
Cetiol V (Decyloleat)	20,00
Neobee Oil (Triglycerid mittlerer Kettenlänge)	15,00
Euhanol G (Octyldodecanol), q.s.	100,00

Durch Variation der Verhältnisse zwischen den Hilfsstoffen der Beispiele D und E können die physikalischen Eigenschaften der Präparate verändert werden.

Beispiel F

Eine Lösung kann aus folgenden Bestandteilen hergestellt werden:

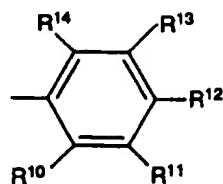
Bestandteile	mg
Verbindung der Formel I	10
Propylenglykol	100
Feinsprit 94%ig	300
Phosphorsäure ca. 85%ig	5
NaOH 1-normal ad pH 3	
Wasser demineralisiert ad 1 ml	

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel**

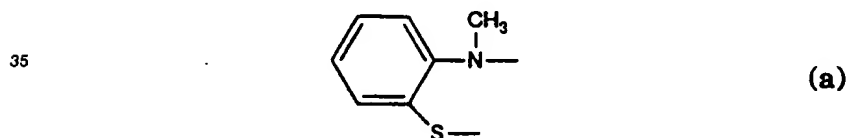
I

worin
A

einen Rest

A¹

		2-, 3- oder 4-Pyridyl oder 2- oder 3-Piperazinyl, oder durch eine oder mehrere nieder-Alkyl-, nieder-Alkoxy- und/oder Hydroxygruppen substituiertes 2-,3- oder 4-Pyridyl oder 2- oder 3-Piperazinyl;
	X und Y	unabhängig voneinander Sauerstoff oder NH, jedoch nicht beide NH bedeuten;
5	Z	Sauerstoff oder, falls X Sauerstoff ist, Sauerstoff oder H,H bedeutet;
	n	1, 2 oder 3 ist;
	R ¹	Wasserstoff oder Fluor;
	R ²	Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Fluor;
10	R ³	Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Fluor, Trifluormethyl, nieder-Alkoxycarbonyl, Tetrazolyl oder durch nieder-Alkyl, Benzyl, Cyanomethyl oder Carbamoyl-methyl substituiertes Tetrazolyl;
	R ⁴	Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Acetyl, Di-nieder-alkylamino, oder nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylsulfonyl, Phenyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl;
15	R ⁵	Wasserstoff, nieder-Alkoxy, Fluor oder Trifluormethyl;
	R ⁶	Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Fluor, 2,4-Difluorphenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Nitrilo, Trifluormethyl, Cyclo-nieder-alkyl, 2- oder 4-Thiazolyl, 2-Thiazolidinyl, 2-Oxazolyl oder 2-Oxazolidinyl, 2- oder 4-Imidazolyl;
20	R ⁷	Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Carboxy, Amino oder Fluor;
	R ⁶ und R ⁷	gemeinsam einen Rest -N=CH-CH=N- oder -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-;
	R ⁸	Wasserstoff, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl oder Fluor;
	R ⁹	Wasserstoff oder Fluor;
	R ¹⁰	Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkyl;
	R ¹¹	Wasserstoff, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl, Fluor oder Brom;
25	R ¹²	Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Carboxy, nieder-Alkoxycarbonyl oder Amino;
	R ¹³	Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl, Acetyl oder Fluor;
	R ¹⁴	Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Fluor;
	R ¹⁵	Wasserstoff oder Amidino;
30	R ³ und R ⁴	gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH- oder Aethylendioxy;
	R ⁴ und R ⁵	gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH-, Tetramethylen, Methylendioxy, Aethylen-dioxy oder einen Rest -N=CH-CH=CH- oder einen Rest (a)

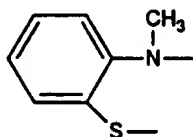


40

R¹² und R¹³ in der die Bindung zum S durch R⁵ erfolgt; und
gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH- oder -C(OH)=CH-CH=CH-, in der die Bindung zu dem die Hydroxygruppe tragenden C-Atom durch R¹² erfolgt; und bedeuten; und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

- 45
2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, in denen R¹ und R⁹ Wasserstoff, R² und R⁸ Wasserstoff oder Fluor, und R⁷ Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Amino oder Fluor darstellen.
 3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, in denen X Sauerstoff und Y NH ist.
 - 50 4. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-3, in denen Z Sauerstoff ist.
 5. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-4, in denen n = 3 ist.
 6. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-5, in denen R¹, R², R⁸ und R⁹ Wasserstoff sind.
 - 55 7. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-6, in denen R⁷ Hydroxy ist.

8. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-7, in denen R³ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Fluor oder Cyanomethyltetrazolyl; R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Di(nieder-alkyl)-amino, nieder-Alkanoyl, Phenyl, Pyrrolidino oder Fluor; R⁵ Wasserstoff, nieder-Alkoxy, Fluor oder Trifluormethyl; R⁶ Wasserstoff; R⁴ und R⁵ gemeinsam Tetramethylen, Methylendioxy, Aethylendioxy oder einen Rest -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N- oder



(a);

und

R³ und R⁴ gemeinsam Aethylendioxy bedeuten.

9. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-8, in denen A 4-Pyridyl ist.

10. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-8, in denen A ein Rest A¹ ist.

11. Verbindungen gemäss Anspruch 10, in denen R¹⁰ Wasserstoff, Hydroxy oder nieder-Alkyl; R¹¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder Brom; R¹² Wasserstoff, Hydroxy oder nieder-Alkoxy; R¹³ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Fluor oder Acetyl; R¹⁴ Wasserstoff oder nieder-Alkyl; oder R¹² und R¹³ gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH- oder -C(OH)=CH-CH=CH-, in der die Bindung zu dem die Hydroxygruppe tragenden C-Atom durch R¹² erfolgt, darstellen.

12. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-11, in denen R¹⁵ Wasserstoff ist.

13. Verbindungen gemäss Anspruch 10, in denen R¹² Hydroxy und mindestens einer der Reste R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ nieder-Alkyl ist.

14. Die Verbindungen gemäss Anspruch 13,

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-2,3,6-trimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-diisopropyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-diisopropyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)

4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-diisopropyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2,4-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(6-Hydroxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)

4-(2,4-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

- 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(6-Hydroxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R) -3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 5 4-(6-Hydroxy-1,4-benzodioxin-1-yl-carbonyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 4-(5-Acetyl-2-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 10 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3-tert-butyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-isopropyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 15 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-sec-butyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-3-isopropyl-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 20 4-(3-Ethyl-2-fluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-piperidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 25 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS, 4RS)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS, 4SR)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS,4RS)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1)
 30 4-(6-Hydroxy-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-benzoesäure (3RS,4RS) -4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS,4SR)-1-(amino-imino-methyl)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester
 35
 15. Die Verbindungen gemäss Anspruch 13, 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1).
 16. Verbindungen gemäss Anspruch 10, in denen R¹² Hydroxy und R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ Wasserstoff sind.
 40
 17. Die Verbindungen gemäss Anspruch 16, 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 3-(3-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalin-2-ylcarbonyl)benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 45 4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 4-(7-Hydroxy-1,4-benzodioxin-6-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-(1-methoxy-ethyl)-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 50 4-(6-Hydroxy-chinolin-7-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(4-Hydroxy-biphenyl-3-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 55 4-(5-Acetyl-2-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-10-methyl-phenothiazin-1-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)

- 4-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-isopropyl-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 5 4-(2-Fluoro-3-dimethylamino-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 10 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methyl-benzoyl)-benzoesäure (3R, 4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(3-Hydroxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 15 3,5-Difluoro-4-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-methylthio-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 20 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS, 4RS)-4-(4-hydroxy-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS, 4RS)-4-(4-hydroxy-benzoylamino)-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:1)
 (3R,4R)-4-hydroxy-N-[4-[4-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoyl)benzyloxy]-azepan-3-yl]-benzamid hydrochlorid (1:1).

25

18. Verbindungen gemäss Anspruch 10, in denen mindestens einer des Reste R¹⁰-R¹⁴ nieder-Alkoxy ist.

19. Die Verbindungen gemäss Anspruch 18,
 4-(2-Fluor-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 30 4-(2-Fluor-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(3-Hydroxy-naphthalin-2-ylcarbonyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid(1:1)
 35 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(2-hydroxy-3-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 40 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,4,5-trimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 45 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-diethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-dimethylamino-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 50 4-[4-(2-Fluoro-6-hydroxy)-benzoyl]-benzoesäure (3R,4R)-3-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-4-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 55 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2,3-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)

4-(2,4-Difluoro-6-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 (3R,4R)-2-Hydroxy-N-[4-[4-(2-hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-azepan-3-yl]-5-methoxy-benzamid hydrochlorid (1:1)

5

20. Verbindungen gemäss Anspruch 10, in denen mindestens einer des Reste R¹¹, R¹³ und R¹⁴ Fluor oder R¹¹ Brom ist.

10

21. Die Verbindungen gemäss Anspruch 20, 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3-Bromo-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(5-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid(1:1)

15

22. Verbindungen gemäss Anspruch 10, in denen R¹² und R¹³ gemeinsam einen Rest -CH=CH-CH=CH- oder -C(OH)=CH-CH=CH-, in der die Bindung zu dem die Hydroxygruppe tragenden C-Atom durch R¹² erfolgt.

20

23. Die Verbindungen gemäss Anspruch 22,
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3,5-dihydroxy-naphthalen-2-ylcarbonylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1)
 3-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-((3-hydroxy-naphtalin-2-ylcarbonylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1).

25

24. Die Verbindungen gemäss Anspruch 9, 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(4-pyridinoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:2)
 4-(2-Fluoro-6-hydroxy-3-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3RS,4RS)-4-pyridin-4-ylcarbonylamino-pyrrolidin-3-yl ester hydrochlorid (1:2)

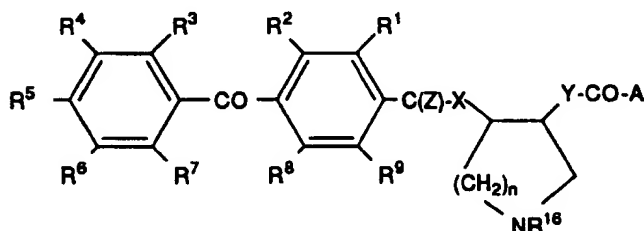
30

25. 4-(2-Hydroxy-5-methoxy-benzoyl)-benzoesäure (3R,4R)-3-(3-acetyl-4-hydroxy-benzoylamino)-azepan-4-yl ester hydrochlorid (1:1).

35

26. Verbindungen der Formel

40



II

45

worin R¹⁶ eine Schutzgruppe ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, wobei durch R³, R⁴, R⁵, R⁷, R¹² und R¹³ dargestellte Hydroxy- und Aminogruppe in geschützter Form vorliegen können.

50

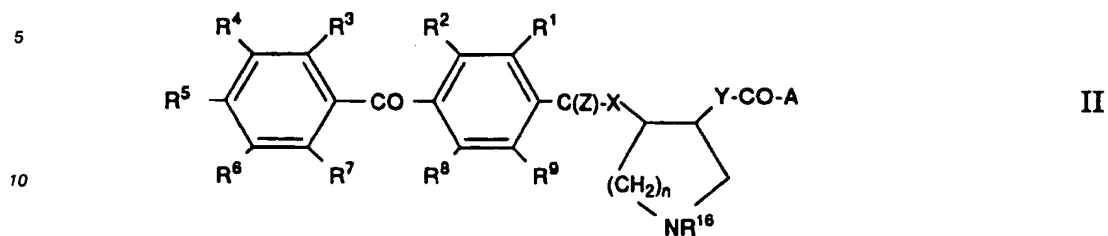
27. Die Verbindungen der Ansprüche 1-25 zur Anwendung als Heilmittel.

28. Pharmazeutische Präparate, enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung der Ansprüche 1-25 und übliche pharmazeutische Hilfsstoffe.

55

29. Verwendung von Verbindungen der Ansprüche 1-25 zur Herstellung von Heilmitteln zur Therapie und Prophylaxe von durch Proteinkinasen mediierten Erkrankungen.

30. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Ansprüche 1-25, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel



15 worin R^{16} eine Schutzgruppe ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, wobei durch R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{12} und R^{13} dargestellte Hydroxy- und Aminogruppen in geschützter Form vorliegen können,
 die Schutzgruppe R^{16} und gegebenenfalls als R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{12} und R^{13} anwesende Hydroxy- und Aminoschutzgruppen abspaltet,
 20 gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I, in der R^{15} Wasserstoff darstellt, in eine Verbindung der Formel I, in der R^{15} Amidino darstellt, überführt, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch anwendbares Salz überführt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 12 0924

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kenzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	WO-A-93 03730 (SPHINX PHARMACEUTICALS) 3. März 1993 * das ganze Dokument * ---	1-30	C07D207/12 C07D207/14 C07D211/40 C07D211/56 C07D223/12 C07D223/08 C07D401/12 C07D405/12 C07D417/12 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/55
A	LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, Nr.6, 1993 Seiten 651 - 655 Mueller, Alexander; Takyar, Dinesh K.; Witt, Sandra; Koenig, Wilfried A 'Synthesis of (3R,4R)-3-amino-4-hydroxyhex ahydroazepine, the chiral constituent of the antibiotic ophiocordin' * das ganze Dokument * ---	1-30	
A	CHEM. BERICHTS, Bd.113, 1980 Seiten 2221 - 2226 Koenig, Wilfried A.; Sinnwell, Volker; Witt, Sandra; Kneifel, Helmut 'Metabolites of microorganisms. 195. The structure of ophiocordin, an antibiotic with antifungal properties' * das ganze Dokument * -----	1-30	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13. April 1995	Prüfer Kissler, B
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			